Aus dem Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen
- Korbinian-Brodmann-Haus -
Direktor: Professor Dr. med. J. Peiffer

Zur subakuten nekrotisierenden Encephalomyelopathie (Leigh) und ihren Beziehungen zu spongiösen Dystrophien des Kindes- und Jugendalters

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ulf Kunze
aus Berlin

1968

9749

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547604_0092

Aus dem Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen
- Korbinian-Brodmann-Haus -
Direktor: Professor Dr. med. J. Peiffer

Zur subakuten nekrotisierenden Encephalomyelopathie (Leigh) und ihren Beziehungen zu spongiösen Dystrophien des Kindes- und Jugendalters

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ulf Kunze
aus Berlin

1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. med. W. Graumann

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. J. Peiffer
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. R. Lempp

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

			Seite
I.	EINLEITUNG		1
II.	FALLDARSTELLUNGEN UND -BESPRECHUNGEN		
	1. Fall 1 (Cz.)	A) Klinik und patholog.-anat. Befund	3
		B) Epikrise und Literaturübersicht	7
	2. Fall 2 (L.)	A) Klinik und patholog.-anat. Befund	15
		B) Epikrise und Fallbesprechung	18
	3. Fall 3 (Sch.)	A) Klinik und patholog.-anat. Befund	19
		B) Epikrise und Fallbesprechung	22
III.	DISKUSSION		26
IV.	ZUSAMMENFASSUNG		31
V.	ABBILDUNGEN		33
VI.	LITERATURVERZEICHNIS		36

Lebenslauf

I. EINLEITUNG

Solange die Differenzierung und nosologische Einordnung kindlicher cerebraler Degenerationserkrankungen in erster Linie auf dem morphologischen Befund beruht, bedarf es einer größeren Zahl von Falldarstellungen, um ein Krankheitsbild als Krankheitseinheit definieren und von Nachbarformen abgrenzen zu können. Dies ergibt sich aus der beschränkten Reaktionsmöglichkeit des zentralnervösen Gewebes auf die verschiedensten Schädigungen endogener und exogener Natur, so daß rein morphologische Kriterien sehr oft unspezifisch und vorläufig bleiben. So lange zumindest, als es nicht gelingt, sie mit histochemischen oder biochemischen Befunden oder mit weiteren eindeutigen Gemeinsamkeiten, wie klinischem Verlauf, topographischer Verteilung der Veränderungen oder zusätzlichen histologischen Befunden zu korrelieren. In diesem Sinne ist zunächst auch der Befund spongiöser Gewebsveränderungen und des Status spongiosus zu verstehen, dem wir in dieser Arbeit mehrfach begegnen werden.
Der Begriff des Status spongiosus wurden von SPIELMEYER für die Beschreibung der bei der funikulären Spinalerkrankung auftretenden Lückenfelder und für Zerfallsprozesse der Großhirnrinde und des Striatum mit ungenügender gliöser Defektausfüllung geprägt. ERBSLÖH faßte dann später die funikuläre Spinalerkrankung mit der hepatolenticulären Degeneration (M. WILSON) und der Wernickeschen Encephalopathie als spongiöse Dystrophien des Nervengewebes zusammen, wobei die spongiöse Gewebsveränderung ähnlich wie bereits bei SPIELMEYER als ein durch ein Versagen des strukturerhaltenden Stoffwechsels hervorgerufener Gewebszerfall gedeutet wurde. In den letzten Jahren sind nun einige seltene, besonders kindliche Krankheitsbilder bekannt geworden, die einen derartigen lichtmikroskopischen Status spongiosus als ein besonderes Kennzeichen zentralnervöser Gewebsveränderungen aufweisen. Durch experimentelle und elektronenmikroskopische Untersuchungen ist die Annahme, der Status spongiosus sei Folge einer Partialnekrose (SEITELBERGER), für bestimmte Krankheitsbilder fraglich geworden und hat neue Überlegungen, die der spongiösen Gewebsumwandlung unterschiedliche Strukturveränderungen zurechnen, entstehen lassen.
Wir wollen mit der Beschreibung von drei Fällen Gelegenheit geben, den Befund spongiöser Veränderungen im Zentralnervensystem des Kindes- und Jugendalter, auch im Hinblick auf die oben angeschnittene Frage der Zuordnung zu Krankheitseinheiten, zu diskutieren. Zuerst wird der Fall einer subakuten

nekrotisierenden Encephalomyelopathie (LEIGH) dargestellt und eine kurze Übersicht über die bisherigen Befunde zu dieser inzwischen überwiegend als Krankheitseinheit anerkannten Erkrankung gegeben. Daran anschließend werden zwei in vieler Hinsicht atypische Fälle, die sich einer eindeutigen nosologischen Zuordnung entziehen, beschrieben.

II. FALLDARSTELLUNGEN UND FALLBESPRECHUNGEN

Fall 1

Gabi Cz., geb. 22.6.1961, gest. 10.11.1965 (4,4 Jahre)

A) Klinik

Familienanamnese: Unauffällig. Der Vater stammt aus der Ukraine. Zwei ältere Schwestern sind gesund.
Eigenanamnese: Regelrechte Schwangerschaft und komplikationslose Geburt. Gewicht 3750 g. Kurze postpartale Zyanose. Frühkindliche Entwicklung verzögert, konnte mit zwei Jahren noch nicht alleine stehen und laufen. Mit Beginn des 3. Lebensjahres stellten sich Unruhe und zitternde Bewegungen ein. In der Univ.-Kinderklinik Homburg/Saar wurde folgender Befund erhoben (2,1 Jahre): Hochgradige Rumpf- und Gliedmaßenataxie mit grobschlägigem Tremor. Psychisch abgestumpft, spricht kaum. Fallneigung. Horizontaler und vertikaler Blickrichtungsnystagmus. Pupillenreaktion und Augenhintergrund unauffällig. Sonst keine neurologischen Ausfallserscheinungen und kein weiterer körperlicher Befund.
Die Laboruntersuchungen ergaben, abgesehen von einer Liquoreiweißerhöhung auf 60 mg%, keine pathologischen Befunde. Eisenchloridprobe im Urin negativ.
Schädelröntgen: o.B. Luftencephalographie: Geringe Erweiterung des rechten Seitenventrikels, sonst unauffällig. Im EEG unregelmäßiges Gemisch von Theta- und Alphawellen. Kein Herdbefund, keine Krampfaktivität. Nach Behandlung mit Vitaminen, Antibiotika und Akineton deutliche Besserung des Zustandes und Entlassung. Seit Ende des 4. Lebensjahres wieder zunehmende Unruhe, kann nicht mehr krabbeln, fällt dauernd. Nachts bis zu 5 Minuten dauernde tonische Streckkrämpfe mit Schreianfällen. Stationäre Wiederaufnahme mit 4,1 Jahren.
Befund: Reduzierter Allgemeinzustand bei einer Unterlänge von 10 cm. Ataxie mit grobschlägigem Tremor, der sich bei Intention deutlich verstärkt. Bewegungsunruhe. Kind liegt mit adduzierten, überkreuzten Beinen in Spitzfußstellung. Gesichtsausdruck stumpf und mimikarm, kein Sprechen, lächelt nur bei Aufforderung. Generalisierte Hypertrichose. Kopf kann kaum gehalten werden. Augenhintergrund: Temporale Abblassung der linken Papille. EEG: Herdbefund re. parietal. Laboruntersuchungen ohne deutliche pathologische

Befunde. Einige Tage vor dem Exitus Schlucklähmung, Tod mit dem Bild einer zentralen Atemlähmung.

B) Pathologisch-anatomischer Befund:

Eine Allgemeinsektion konnte nicht durchgeführt werden. Gewicht 12 kg, Größe 90 cm.

Hirnsektion: Gewicht 1200 g (formolfixiert). Die äußere Betrachtung des Großhirns zeigt, abgesehen von einer verstärkten Füllung der Konvexitätsvenen, normale Verhältnisse. Keine Hirndruckzeichen. Auf den Frontalschnitten sind die Marklager im Stirnhirn und Parietooccipitalbereich geringfügig fleckig grau verfärbt und etwas konsistenzvermehrt. Die Rinde zeigt keine Besonderheiten. Auffallend sind symmetrische Veränderungen der Stammganglien und im Hypothalamus. Beide Putamina wirken nekrotisch verändert und sind mit ihrer Grauverfärbung und der aufgelockerten Konsistenz deutlich vom umliegenden Gewebe abgegrenzt. Das Pallidum ist teilweise mitbetroffen.
Das Ventrikelsystem ist unauffällig, das Ependym glatt. Das Kleinhirn zeigt eine auffallend schmale Läppchenzeichnung. Auf den durch Kleinhirn und Hirnstamm geführten Schnitten fällt eine Graubraunverfärbung der periventrikulären Areale auf, deutlich betroffen sind auch die dorsalen Hirnnerven- und Kleinhirnkerngebiete, sowie das zentrale Kleinhirnmark.

Histologischer Befund:

(Färbung mehrerer Hemisphärenschnitte nach v. Gieson und Klüver-Barrera, ferner Färbung zahlreicher Schnitte aller wesentlichen Hirnstrukturen nach v. Gieson, Klüver-Barrera, Kresyl und essigsaurem Kresyl, Schröder, Holzer, Bodian, Kolloid, Sudan, Weigert, Eisen, Mallory, Heidenhain)

Die weichen Häute sind unauffällig, die Gefäße sind hier, wie im gesamten Cortex, stark blutgefüllt.
Cortex: Bei unauffälliger Rindenschichtung und weitgehend normalem Bestand sind die Nervenzellen teilweise ischämisch geschädigt. Vereinzelt sieht man Neuronophagien. Die Gliazellen sind unauffällig. Im subcorticalen Mark geringfügige Markscheidenabblassungen ohne Zeichen des Markscheidenzerfalls und eine mäßige Gliafaservermehrung, teilweise herdmäßig betont. In der Gegend der Radiatio optica finden sich einige kleinere, scharf begrenzte Gliaherde mit sehr dichter Zellagerung. Ein ähnlicher Herd liegt auch im Balken, dort finden sich ferner einige perivasculäre Auflockerungsherde mit Gliazellvermehrung. Die Gefäße sind besonders im Temporallappen teilweise fibrotisch verdickt und liegen inmitten größerer Höfe, die von einem Gespinst bindegewebiger, von der Adven-

titia ausgehender Fasern durchzogen werden.
Basalganglien: Die Frontalschnitte durch beide Hemisphären zeigen bereits mit bloßem Auge eine deutliche Aufhellung beider Putamina, geringer auch das Caudatum und des Pallidum.
In der Vergrößerung ist das gesamte Gewebsbild des Putamen bis an die Korngrenzen stark spongiös aufgelockert und erscheint deutlich rarefiziert. Stellenweise entstehen dadurch optisch leere Gebiete ohne eigentliche Begrenzung, das Neuropil ist in allen Bereichen diffus vermindert und nur noch schwach anfärbbar. Das Bild wird jetzt von zahlreichen capillar- und venolenähnlichen Gefäßen bestimmt, die oft verzweigt sind und eine fibrotisch verdickte Wand mit reichlich Endothel- und Pericytenkernen besitzen (Abb. 5). Entzündliche Infiltrate und perivasculäre Blutungen fehlen. Zwischen den Gefäßen finden sich zahlreiche, besonders protoplasmareiche ('gemästete') Astrocyten mit großen Kernen. Die Fortsätze sind oft weit verfolgbar, häufig bis an die Capillaren heran, denen sie mitunter auch direkt mit ihrem Perikaryon anliegen (Abb. 6). Im Gliafaserpräparat sind sie stark faserbildend, es findet sich eine deutliche Gliose mit unterschiedlicher Faserdicke. In einigen Randgebieten sieht man zahlreiche, sehr große Fettkörnchenzellen mit einer Kammerung des Cytoplasmas und einem rauchgrauen Ton (Abb. 5). Nervenzellen sind nur noch vereinzelt, zumeist in den Randgebieten, vorhanden, häufig mit degenerativen Veränderungen. In anderer Schnittebene sieht man noch Inseln weniger geschädigten Gewebes und auch noch einige erhaltene Markgebiete, häufig mit Abräumzellen. Weiter rostral ist das Putamen unverändert, so daß kein holotopistischer Befall vorliegt. Die spongiösen Veränderungen sind zur äußeren und inneren Kapsel hin scharf begrenzt, diese angrenzenden Gebiete zeigen lediglich eine Markscheidenabblassung und zahlreiche Axonschwellungen. Auch protoplasmareiche Astrocyten finden sich hier häufig. Das Pallidum ist in seinem inneren und äußeren Glied ebenfalls betroffen. Die Gewebsrarefizierung ist aber geringer, die Markscheiden und Nervenzellen sind zahlreicher erhalten. Stellenweise ist aber die Gefäßproliferation noch stärker, ebenso die Gliose, die besonders am Übergang vom inneren Pallidumglied zum Nervus opticus sehr dicht ist.
Im Nucleus caudatus findet sich ein typischer Herd mit zahlreichen Gefäßen und spongiöser Auflockerung. Sehr gut ist hier der allmähliche Übergang von regelrechtem Parenchym über Zwischenstufen zu schweren Veränderungen verfolgbar.
Zwischen- und Mittelhirn: Herde mit ähnlichen, aber nicht so weit fortgeschrittenen Veränderungen finden sich im Gebiet der Zona incerta, der Massa intermedia, des Nucleus subthalamicus und um den Fasc. lenticularis herum, dessen Markfasern deutlich vermindert sind. Geschädigt ist auch der Nucleus ruber, die

Substantia nigra ist frei von Veranderungen, ebenso sind es die Corpora mamilaria. Auf den vorliegenden Schnittebenen ist der Thalamus unverändert.
Die Brücke zeigt im lateralen Bereich des Tegmentums einen streng symmetrischen und umschriebenen Herd mit starker Gefäßproliferation und einer diffusen spongiösen Auflockerung des Neuropils. Es finden sich hier nicht die protoplasmareichen Astrogliazellen, sondern zahlreiche große längliche Kerne, die piloiden Astrocyten entsprechen. Die Nervenzellen sind zumeist gut erhalten, während die Markscheiden zugrunde gegangen sind. In der Medulla finden sich auf verschiedenen Schnitten mehrere Herde, vor allem subependymär. Dort ist die spongiöse Gewebsauflockerung deutlicher als die Gefäßproliferation. Diffus befallen ist auch die Medullahaube, in den Hirnnervenkerngebieten ist neben den vermehrten Gefäßen eine deutliche Astrocytenvermehrung auffällig. In Höhe der Oliven ist auch der Fuß der Medulla durch eine leichte Gefäßvermehrung und eine besonders deutliche Gliaproliferation verändert. Durch die zahlreichen piloiden Astrocyten erscheint das Gewebe verdichtet, spongiöse Veränderungen fehlen in diesem Bereich. Die Nervenzellen der unteren Oliven sind vermindert.
Das Kleinhirn zeigt auf allen Schnitten deutliche Veränderungen weiter Teile seines Mark- und Kerngebietes (Abb. 1). Im Gebiet der Nuclei globosi und emboliformis findet sich eine spongiöse Gewebsauflockerung mit starker Gefäßvermehrung und einem Nervenzell- und Markscheidenuntergang. Stellenweise sieht man zahlreiche Fettkörnchenzellen. Auffällig sind wieder, auch in sonst wenig veränderten Gebieten des Pedunculus cerebellaris inf., die reichlichen länglichen Gliakerne, deren Cytoplasma teilweise Faserstrukturen bilden (Abb. 7).
Auf einem durch den Nucleus dentatus gelegten Schnitt ist das gesamte zentrale Kleinhirnmark befallen, wobei aber die Art der Veränderungen herdmäßig etwas unterschiedlich ist. Neben Gebieten mit ausgeprägter Gewebsrarefikation und nur mäßiger Gefäßproliferation, dominieren an anderer Stelle die zahlreichen Gefäße. Die Nervenzellen des Nucleus dentatus sind stellenweise vermindert, aber auf weiten Strecken gut erhalten. Die Entmarkung betrifft weite Teile des Markes, im Holzerpräparat sieht man eine herdmäßig verstärkte Gliose, die auch weit in die peripheren Markgebiete reicht, die sonst unauffällig sind. Die Astroglia ist vermehrt, stellenweise sieht man zahlreiche Abräumzellen.
Im Gegensatz zu dem schweren Befall des Markes ist die Kleinhirnrinde auffallend gut erhalten. In einzelnen Läppchen sieht man eine gelichtete Körner- und Purkinjezellschicht bei Vermehrung der Bergmannglia.
Der Nervus opticus ist besonders in seinen zentralen Bereichen mit einer ausgeprägten Gefäßvermehrung und einem Markscheidenuntergang betroffen.
(Rückenmark und peripheres Nervensystem konnten nicht untersucht werden.)

C) Epikrise und Übersicht über das Krankheitsbild:

Nach einer verzögerten frühkindlichen Entwicklung erkrankt das 3. Kind gesunder, unbelasteter Eltern im frühen 3. Lebensjahr an Ataxie, Tremor, Nystagmus. Nach vorübergehender Besserung Verschlechterung zu Beginn des 5. Lebensjahres und Exitus mit 4,4 Jahren bei einem Bild eines diffusen cerebralen Abbaues.
Der histologische Befund des Gehirns ergibt ausgedehnte symmetrisch-fokale Veränderungen, die durch eine spongiöse Gewebsauflockerung und -rarefizierung, ausgeprägte Gefäß- und Astrogliaproliferation, einen Markscheidenuntergang mit stellenweise zahlreichen Fettkörnchenzellen gekennzeichnet sind. Die Nervenzellen sind nur in den schwerst betroffenen Gebieten zugrunde gegangen. Die Veränderungen betreffen am intensivsten die Basalganglien und das Kleinhirnmark, befallen sind auch weite Gebiete des Zwischen-, Mittel- und Rautenhirns.
Klinik und morphologischer Befund ergeben das Bild einer subacuten nekrotisierenden Encephalomyelopathie (LEIGH).
Nach Durchsicht der Literatur, in der inzwischen etwa 50 Fälle dieser Erkrankung mitgeteilt und zumeist ausführlich beschrieben worden sind (s. Übersicht), kann dieses erstmals 1951 von LEIGH so bezeichnete Krankheitsbild als eine hinreichend gesicherte Krankheitseinheit betrachtet werden.
Bereits in dieser ersten Arbeit wurde auf die Ähnlichkeit der morphologischen Veränderungen mit denen der Wernickeschen Encephalopathie (W.E.) hingewiesen, was auch von ULE 1959 in seiner ersten deutschen Fallbeschreibung hervorgehoben wurde, so daß die Krankheit in der deutschen Literatur zumeist als 'infantiles Wernicke-Syndrom' bezeichnet wird. Von LEIGH wurde mehr der Gewebsuntergang, von ULE mehr die Gefäßproliferation hervorgehoben, beides sind aber nur zwei Akzente eines Prozesses, worauf auch KOLKMANN und VÖLZKE kürzlich hinwiesen.
Folgende Charakteristika haben sich inzwischen gezeigt:

a) Hereditäre Belastung: Mehrfach wird über Geschwisterfälle berichtet, die oft auch eine auffallende Ähnlichkeit im klinischen und morphologischen Bild aufweisen (FEIGIN u. WOLF, PETERSON u. ALVORD, EBELS, TUTHILL, WORSLEY, CLAYTON, vermutet aufgrund der Klinik noch bei REYE, ULE, NAMIKI, GREENHOUSE, CROME). Bei Geschwisterfällen war auch erstmals eine intra vitam Diagnose möglich (CROME, WORSLEY).

b) Überwiegende Erkrankung im Kleinkindesalter (1/4 bis 2 Jahre) mit subakutem Verlauf, der zumeist innerhalb eines Jahres zum Exitus letalis führt. Einige Ausnahmen hiervon zeigen ein deutlich späteres Erkrankungsalter mit zu-

meist längerem Verlauf (in Klammern Todesalter):
GARCIN (15, 5), EBELS (15), TUTHILL u. HENN (11), NAMIKI (15), MARVIN (7), CHRISTENSEN (13 + 10).

c) Das klinische Bild ist recht variabel und vom Alter des Kindes, von der Intensität des Prozesses und von den befallenen Hirnregionen abhängig. Im Kleinkindesalter ist es schwieriger, hier genaue Korrelationen aufzustellen, aber einige Symptome sind doch immer wieder vorhanden und erlauben eine klinische Verdachtsdiagnose: Eßstörungen und Erbrechen, zunehmende Schwäche bis Apathie, Muskelhypotonie, psychomotorischer Abbau, Ataxie, Tremor, Nystagmus, Verlust der Pupillenreflexe, Augenmuskelparesen, Opticusatrophie, bizarre Augenbewegungen, Spastizität, Atemregulationsstörungen, seltener Krämpfe, Choreoathetose, Hemiplegie. Zur differentialdiagnostischen Abklärung, z.B. gegenüber einer Leukodystrophie, eignet sich die Hirnbiopsie, die in diesen Fällen deutliche Veränderungen der Rinde, bzw. des subcorticalen Markes ergibt, die bei der n.E. fehlen.
Die morphologischen Veränderungen sind in ihrer Intensität von Herd zu Herd verschieden und betreffen alle drei Bestandteile des zentralnervösen Gewebes.

1) Die Nervenzellbeteiligung ist unterschiedlich, auch die Angaben der einzelnen Untersucher differieren in dieser Frage erheblich. Viele sprechen direkt von Nekrose (LEIGH, RICHTER, FEIGIN u. WOLF, REYE, THIEFFRY, ROBINSON, YASHON, GARCIN), worunter zumeist ein weitgehender Untergang des Neuropils einschließlich der in diesem Gebiet vorhandenen Nervenzellen verstanden wird. Andererseits findet man in nicht so stark rarefizierten, aber auch deutlich veränderten Gebieten ein auffallendes Erhaltensein der Nervenzellen. Die Nervenzellen scheinen erst bei fortgeschrittener Gewebsalteration mitbetroffen zu werden und weisen dann alle Stadien des Zellunterganges auf, so daß der Eindruck einer Nekrose entsteht. Dies ist besonders häufig im Striatum der Fall. Mitunter findet man infolge der Chronizität des Prozesses auch nur eine quantitative Verminderung der Nervenzellen.

2) Die Astroglia ist mehr oder weniger intensiv am Prozeß beteiligt, sei es in Form einfacher Vermehrung, oder häufiger mit der Bildung besonders protoplasmareicher Formen. Eine astrocytäre Gliose kann diese proliferative Veränderung begleiten. Die Oligodendroglia ist eigenständig kaum verändert, die Mikroglia zeigt in einigen Fällen bei starker Progression des Prozesses eine deutliche Reaktion mit der Bildung von Fettkörnchenzellen. In vielen Fällen ist ihr Fehlen trotz eines deutlichen Markscheidenunterganges bemerkenswert.

3) Eine besonders auffällige Veränderung ist die Reaktion des Mesenchyms. Eine deutliche Gefäßproliferation zeigt sich in den stark vermehrten, häufig

verzweigten und unterschiedlich blutgefüllten Gefäßen, die in erster Linie Capillaren entsprechen. Perivasculäre Blutaustritte und Infiltrate fehlen. Das Ausmaß der Gefäßvermehrung wechselt von Herd zu Herd, man sieht Gebiete mit eben beginnender Gefäßsprossung und Areale, in denen größere Gefäße mit fibrotischer Wandverdickung vorherrschen. Betroffen ist in erster Linie die graue Substanz, wobei aber angrenzende Markgebiete häufig mitbefallen sind. Besonders deutliche Herde innerhalb der weißen Substanz finden sich im Kleinhirnmarklager, in den Hintersträngen des Rückenmarkes und im Nervus opticus.

4) Neben der gliomesenchymalen Proliferation sind spongiöse Gewebsveränderungen besonders kennzeichnend. Diese bestehen aber nicht, wie z.B. bei der spongiösen Dystrophie des Kindesalters (v. BOGAERT-BERTRAND), in eigentlichen Hohlraumbildungen, sondern es handelt sich um eine diffuse Auflockerung des gesamten Neuropils, das zu Beginn nur weniger dicht erscheint, mit Fortschreiten des Prozesses aber deutlich rarefiziert wird, so daß dann optisch leere Partien zwischen den meist zahlreichen Gefäßen, den vermehrten Astrogliakernen und den Resten des Neuropils entstehen. Dieser immer mit einem deutlichen Gewebsumbau einhergehende Destruktionsprozeß entspricht nicht einer eigentlichen Gewebsnekrose. Eher ist, besonders im Hinblick auf die lange Zeit gut erhaltenen Nervenzellen, die alte Bezeichnung 'Pseudoerweichung' zutreffend. Ob es sich hierbei um die Folge eines dystrophischen Prozesses besonders im Bereich des Astrocytenstoffwechsels handelt, wobei man die Gefäßproliferation auch als eine Art Kompensationsversuch ansehen könnte, oder ob die zur Entstehung des Wernicke-Komplexes gebildete Ansicht einer plasmatischen Gewebsinfiltration nach Schrankenstörung (PENTSCHEW) zutrifft, ist bisher nicht entschieden.

5) Hat der Prozeß Markbereiche befallen, erfolgt ein deutlicher Markscheidenuntergang, der stellenweise auch subakut mit Bildung zahlreicher Fettkörnchenzellen verlaufen kann. Deutlicher Befall von weißer Substanz findet sich vor allem im Nervus opticus, im Rückenmark und im Bereich des zentralen Kleinhirnmarkes.
Zusammenfassend kann gesagt werden, daß der pathologische Prozeß in erster Linie das Neuropil betrifft, wo er in unterschiedlichem Maße zu Veränderungen führt, die von einer spongiösen Gewebsauflockerung bis zu einem deutlichen Gewebsuntergang reichen und mit einem Gewebsumbau infolge einer Gefäß- und Gliaproliferation einhergehen.
Betrachtet man die topographische Verteilung der Läsionen, so ergibt sich folgendes Bild (Übersicht S. 12): Der Prozeß hat multifokalen Charakter, er tritt ausgesprochen symmetrisch auf und befällt überwiegend graue Gebiete. Bestimmte Markgebiete sind aber häufig einbezogen. Zwischen-, Mittel- und Rauten-

hirn sind nahezu regelmäßig betroffen, mit folgenden Schwerpunkten: Substantia nigra, Nucleus ruber, Corpus luysii, zentrales Höhlengrau, besonders in den periventrikulären und periaqueductalen Gebieten, Tegmentum des Mittel- und Rautenhirns, Corpora quadrigemina (bes. Coll. inf.). Olivenbereich. Ferner betrifft der Prozeß sehr häufig den Nervus opticus, das Rückenmark, bevorzugt im Bereich der Hinterstränge, weniger häufig mitbetroffen (aber auch nicht immer untersucht) ist das periphere Nervensystem.
In mehr als der Hälfte der Fälle findet sich eine Beteiligung des Striatum und Pallidum, wobei wiederholt ein besonders schwerer Gewebsuntergang einschließlich der Nervenzellen vorliegt, im Putamen häufiger als im Pallidum und Caudatum. Da diese Fälle aber keine weiteren Besonderheiten aufweisen und caudale Hirnstammgebiete regelmäßig mitbefallen sind, scheint in dem Basalganglienbefall kein eigenwertiger Befund vorzuliegen. Auch das Kleinhirnmarklager einschließlich des Nucleus dentatus ist in einigen Fällen besonders deutlich betroffen, wobei die Kleinhirnrinde weitgehend intakt ist.
Der Cortex ist nur in Einzelfällen betroffen, hier liegt dann aber kein typischer Wernicke-Komplex vor, sondern es finden sich nur Einzelveränderungen, z.B. eine Gefäßvermehrung oder ein Nervenzelluntergang.
Hingewiesen werden muß in diesem Zusammenhang auf eine Reihe von Fällen (BARGETON-FARKAS, CARMICHAEL und PETERSON, VERHAART, HAWKE und DONOHUE), die häufig in Zusammenhang mit der n.E. genannt werden, die aber doch wohl Sonderfälle darstellen. In diesen Fällen findet sich nicht das Bild eines eigentlichen Wernicke-Komplexes, es fehlen vor allem die typischen Veränderungen im Striatum. Die Fälle von VERHAART nehmen mehr eine Mittelstellung ein.
Die Ähnlichkeit der morphologischen Veränderungen und bis zu einem gewissen Grad auch die der topographischen Verteilung mit denen der Wernickeschen Encephalopathie (W.E.) ist von den meisten Untersuchern betont und auch diskutiert worden. Wir finden bei diesem überwiegend morphologisch definierten Krankheitsbild die gleiche auffällige Gefäßproliferation, eine ähnliche Reaktion der Astroglia, einen unterschiedlich vorhandenen Markscheidenzerfall und ein relativ gutes Erhaltenbleiben der Nervenzellen, Veränderungen, die von PENTSCHEW als 'pseudoencephalitisches Gewebssyndrom', von anderen als 'Wernicke-Komplex' bezeichnet wurde. Diese Übereinstimmung ist teilweise so deutlich und vor allem gegenüber anderen zentralnervösen Degenerationserkrankungen auffallend, daß auch in der Frage der Pathogenese Übereinstimmungen erwartet werden können.
Folgendes ist dabei aber zu bedenken:

a) In den beschriebenen Fällen einer n.E. finden sich keine Befunde, die durch

eine unzureichende Ernährung oder pathologische Magen-Darm-Befunde die Hypothese eines exogen bedingten Thiaminmangels stützen würden, wie sie bei der W.E. als eine wesentliche Teilursache angenommen wird. Eine gewisse Ausnahme bilden die Fälle von TANAKA, der eine wernickeähnliche Encephalopathie bei Kleinkindern fand, die von an Beri-Beri erkrankten Müttern oder Ammen gestillt wurden. Hier finden sich aber mit Hämorrhagien und dem frühen Geschädigtsein der Nervenzellen doch deutliche Unterschiede zu den Fällen der n.E. Auch der von MANCALL beschriebene Fall eines schwer ernährungsgestörten jungen Mannes weist Unterschiede zur n.E. auf.

b) Die morphologischen Veränderungen sind bei der n.E. im allgemeinen weiterreichend als bei der W.E., vor allem findet sich die deutliche spongiöse Gewebsrarefikation, die in den kindlichen Fällen vorhanden ist und die in einigen Fällen bis zum Eindruck einer Nekrose reicht, bei der W.E. seltener und besonders in geringerer Intensität. Dies ist vielleicht dadurch erklärlich, daß hier das frühkindliche Gehirn von einem wahrscheinlich endogen bedingten Stoffwechseldefekt betroffen wird, während sich dort eine chronische, überwiegend exogene Mangelsituation im Stoffwechsel des reifen Gehirns auswirkt.

c) Trotz der Gemeinsamkeit in der topographischen Verteilung der Veränderungen, besonders in der periventrikulären und periaquäduktalen Lokalisation im Hirnstammbereich,finden sich aber doch einige Unterschiede. Diese lassen auch eine kürzlich von GULLOTTA publizierte Hypothese als kaum zutreffend erscheinen. Er nimmt an, daß die Wernickesche Encephalopathie im Kindesalter (n.E.) und die des Erwachsenen (W.E.) auf einer Transsudation einer eiweißarmen Flüssigkeit in solche Areale beruht, die eine lokalisatorische Beziehung zu Gebieten besitzen, in denen die Blut-Hirn-Schranke physiologischerweise durchlässig ist bzw. nicht existiert (z.B. Epiphyse, Area postrema, Crista supraoptica).
Bei der n.E. fehlen das regelmäßige Befallensein der Corpora mamillaria und die zunehmende Intensität der Veränderungen von cranial nach caudal (PENTSCHEW).
Vorhanden sind im Gegensatz zur W.E. 1. häufiges und relativ intensives Befallensein der Basalganglien, 2. ein fast regelmäßiges Einbeziehen von weißer Substanz in den Prozeß, besonders im Rückenmark und im Nervus opticus, seltener des Kleinhirnmarkes und des pheripheren Nervensystems.

Wenn man die Befunde zusammenfaßt, auch unter Berücksichtigung einiger experimenteller Untersuchungen, die hier nicht im einzelnen besprochen werden sollen (RICHTER, ULE, GRUNER), so ergibt sich, daß die n.E. neben auffallenden Übereinstimmungen einige deutliche Unterschiede zur W.E. auf-

ÜBERSICHT zu den in der Literatur mitgeteilten Fällen einer n.E.
und die Hauptlokalisationen der Veränderungen

		Cortex	Stratum Pallidum	Zwischenhirn	Mittelhirn	Pons M.O.	Kleinhirn	R.M.	Periph. N.S.	N. opt.
LEIGH				+	+	+		+		+
FEIGIN/ WOLF	1)			+	+	+				
	2)			+	+	+				
	3)			+	+	+	+			
RICHTER	1)				+	+				+
	2)		+		+	+				+
	3)	+	+	+	+	+				+
CHRIST.	1)		+		+	+		+		
	2)		+			+				
GARCIN			+	+		+				+
ULE			+	+	+	+	+			+
REYE	1)		+		+	+		+	+	+
	2)		+				+	+	+	
	3)			+	+	+	+		+	
	4)		+	+	+	+	+			
LEWIS					+	+				
FORD					+	+		+		+
PATERSON	1)		+			+	+			
	2)		+	+	+	+				
TOM/REW.				+	+	+				+
NAMIKI					+	+		+	+	
THIEFFRY	1)		+	+	+	+				
	2)		+	+	+	+	+			
EBELS	1)		+	+	+	+		+		
	2)		+	+		+		+		
	3)		+	+	+	+	+	+		+
	4)			+	+	+	+	+		+
	5)			+		+	+			
TUTHILL	1)			+	+	+				
	2)			+	+	+				
WORSLEY			+	+	+	+		+		+
BIGNAMI			+	+						+
LACKE			+		+	+				
KOLKMANN	1)			+	+	+				+
	2)	+	+	+	+	+			+	
SOGA				+	+	+	+	+		+
YASHON	1)			+	+	+				
	2)			+	+	+	+	+		
	3)	+	+	+	+	+				
GULOTTA	1)			+	+	+				+
	2)		+	+	+	+				+
ROBINSON	1)		+	+	+	+	+	+		
	2)				+	+	+	+		
GREENHOUSE					+	+		+		+

Ferner Fälle bei GERHARD, CROME, CLAYTON, MARVIN

weist, so daß sie nicht als ein ganz gleichartiger pathologischer Prozeß des kindlichen Gehirns aufgefaßt werden kann, wogegen auch die deutliche hereditäre Komponente spricht. Andererseits machen es die Gemeinsamkeiten wahrscheinlich, daß bei unterschiedlichem Primärdefekt letztlich eine ähnliche Stoffwechselstörung im ZNS resultiert. In dieser Richtung sprechen auch einige neuere Untersuchungsbefunde, die abschließend kurz referiert werden sollen.

WORSLEY et al. berichten über einen im zweiten Lebensjahr verstorbenen Jungen mit einer chronischen Lactatacidose, der histologisch im ZNS das recht typische Bild einer n.E. zeigte, allerdings mit Befall der Corpora mamillaria. Klinisch war eine zeitweilige, sehr deutliche Hyperventilation auffällig gewesen, die mit einem Anstieg des Lactats im Serum einherging. Ferner bestand eine Pyruvaterhöhung und eine renale Aminoacidurie. Eine biochemische Untersuchung des Glykolysestoffwechsels der Erythrocyten ergab eine schnellere Lactatproduktion als bei normalen Kontrollpersonen, wobei der größte Teil dieses Lactats nicht aus der Glucose des Serums gebildet wurde. Ein älterer Bruder war früher mit einer ähnlichen Symptomatik verstorben, auch er zeigte eine Hyperventilation und eine metabolische Acidose bei allerdings nur geringen Hirnveränderungen. Auch FEIGIN und WOLF sowie KOLKMANN beschrieben je einen Fall von n.E. mit einer ungeklärten metabolischen Acidose.

GREENHOUSE et al. schildern einen nach dem klinischen Bilde intra vitam diagnostizierten Fall, bei dem zahlreiche biochemische Untersuchungen durchgeführt werden konnten. Das Kind starb im Alter von 4 Monaten nach einer erfolglosen Thiamintherapie, die pathologisch-anatomische Untersuchung bestätigte die klinische Diagnose. Auch hier war vordem ein älterer Bruder mit 5 Monaten und einer ähnlichen Symptomatik verstorben. Der Thiaminstatus, geprüft durch Transketolaseaktivität und TPP (Thiaminpyrophosphat)-Effekt war normal, eine Lactaterhöhung bestand nicht. GREENHOUSE diskutiert dann die Möglichkeiten einer gestörten Thiaminwirksamkeit im Stoffwechsel und betrachtet die Decarboxylierung von Pyruvat zu Acetyl-CoA als den Stoffwechselschritt, der am ehesten gestört zu sein scheint. Hierdurch kann auch die von WORSLEY gefundene Lactatacidose und die auch von CROME bei 2 Fällen beobachtete Pyruvaterhöhung am ehesten erklärt werden. Hierbei ist von Interesse, daß ERBSLÖH schon Jahre früher die Beeinträchtigung des oxydativen Hirnstoffwechsels bei der W.E. nachgewiesen und eine Störung der oxydativen Decarboxylierung der Brenztraubensäure diskutiert hat.

CLAYTON et al. berichteten sodann kürzlich über eine Familie, in der 3 Kinder betroffen waren. Bei zwei von ihnen konnte die Diagnose aufgrund der sehr ähnlichen klinischen Erscheinungen zu denen des ältesten Geschwisters, bei dem die morphologische Untersuchung den Befund einer n.E. ergeben hatte, intra vitam gestellt werden. Bei beiden Kindern bestand eine Acidose mit deutlich

erhöhtem Pyruvat- und Lactatspiegel bei normalem Thiaminstatus im Blut. Die therapeutische Gabe von Thiamin und Thiaminpyrophosphat blieb ohne Erfolg. Das 3. Kind erhielt dann über längere Zeit Alpha-Liponsäure, womit bald eine deutliche klinische Besserung und ein Abfall des Pyruvats erzielt werden konnte. Der Exitus trat dann nach einer akuten Verschlechterung im Anschluß an eine Tonsillitis im Alter von 6,6 Jahren ein, d.h. deutlich später als bei den beiden älteren Geschwistern (3,7 und 3,1 Jahre). CLAYTON folgert aus den Ergebnissen, daß es sich bei der n.E. um eine Störung der über Zwischenstufen verlaufenden oxydativen Decarboxylierung von Pyruvat zu Acetyl-CoA handeln könnte. Hieran sind sowohl das Thiaminpyrophosphat als auch die Alpha-Liponsäure als Cofermente beteiligt. Diskutiert wird auch die Rolle des Thiamins im Stoffwechsel der Alpha-Ketoglutarsäure, deren Blutspiegel bei diesem Patienten ebenfalls erhöht war. Der eigentliche, in erster Linie wohl enzymatische Defekt, der letztlich zu der Pyruvaterhöhung und zur Lactatacidose führt, ist nach wie vor unbekannt, der deutliche therapeutische Erfolg von Alpha-Liponsäure ist jedoch ein erster Fortschritt, auch wenn es sich bisher um einen Einzelfall handelt.

Man kann abschließend sagen, daß bei der n.E. sicher kein exogen bedingtes Thiamindefizit besteht. Einige Untersuchungsbefunde deuten aber darauf hin, daß eine Störung der metabolischen Wirksamkeit des Thiamins in Kohlehydratstoffwechsel, speziell bei der Umwandlung von Pyruvat in Acetyl-CoA, an der neben Thiamin auch die Alpha-Liponsäure beteiligt ist, eine Rolle in der Pathogenese dieser seltenen kindlichen Degenerationserkrankung spielen könnte. Eine weitere Klärung ist wesentlich von der Untersuchung klinischer Fälle abhängig, so daß eine klinische Diagnose, die vor allem bei Geschwisterfällen möglich scheint, vordringlich ist.

Wenn wir nach der hier gegebenen Übersicht den von uns dargestellten Fall abschließend mit den anderen Befunden vergleichen, ergibt sich folgendes Bild: Hinweise auf eine hereditäre Belastung fehlen, der Krankheitsbeginn liegt etwas später und der Verlauf ist chronischer als in der Mehrzahl der Fälle. Das klinische Bild paßt mit seiner Hirnstammsymptomatik recht gut zu den anderen Beschreibungen. Der besonders weitreichende Befall des Putamen und des Kleinhirnmarkes ist in dieser Kombination ein Sonderfall. Das morphologische Bild ist mit seiner bunten Kombination von spongiöser Neuropilrarefizierung, Gefäßproliferation, Astrogliavermehrung und -umwandlung, sowie Markscheidenzerfall recht typisch. Als Besonderheiten imponieren die stellenweise sehr reichlichen Fettkörnchenzellen und die qualitativ unterschiedliche Gliaproliferation in den Stammganglien und im Rauten- und Kleinhirn, hier mit der Bildung stark protoplasmatischer Astroglia, dort mit dem Auftreten sehr zahlreicher piloider Astrocyten. Zur Frage der Pathogenese ergeben sich keine Anhaltspunkte, eine exogene Ursache der Erkrankung ist nicht erkennbar.

Fall 2

Es folgt ein Bericht über zwei Geschwister, die beide in ihrem ersten Trimenon mit einer ähnlichen Symptomatik erkrankten und innerhalb des 1. Lebensjahres ad exitum kamen. Eine pathologisch-anatomische Untersuchung konnte nur beim jüngeren Geschwister durchgeführt werden. Die Familienanamnese ist unauffällig, keine Blutsverwandtschaft.

a) Ulrike L. geb. 14.5.1964, gest. 21.2.1965 (9 Monate)

Als 1. Kind nach unauffälliger Schwangerschaft und regelrechtem Geburtsverlauf mit einem Gewicht von 3400 g geboren. Seit Geburt fiel der Mutter eine motorische Unruhe und gelegentliches Erbrechen auf. Bei einer stationären Aufnahme im 4. Monat ergab sich folgender Befund: Ausgeprägte motorische Unruhe mit ziellosen athetotischen Bewegungen. Kopf wird fortwährend ins Kissen gebohrt, kein Fixieren, kein Kopfhalten möglich. Deutlicher Vertikalnystagmus. Verzögerte Pupillenreaktion. Abducensparese rechts. Sämtliche Laboruntersuchungen einschließlich Säure-Basen-Haushalt und Aminosäurenausscheidung ergeben keinen pathologischen Befund. EEG unauffällig.
Im 9. Monat erneute Aufnahme, nachdem seit 4 Wochen kurzdauernde, anfallsartige Verkrampfungen des Rumpfes und der Extremitäten mit begleitender Zyanose aufgetreten waren. Bei der Aufnahme war der Säugling bewußtseinsgestört, zeigte bei schlaffem Muskeltonus athetotische Bewegungen der Extremitäten, des Kopfes und des Rumpfes. Rechte Pupille größer als links. Tachykardie, plötzlicher Tod mit dem Bild des Herz- und Kreislaufversagens.

b) Markus L. geb. 19.2.1966, gest. 11.11.1966 (8 Monate)

A. Klinik

Unauffällige Schwangerschaft und komplikationslose Geburt. Geburtsgewicht 3850 g. Nach anfänglich gutem Gedeihen wurde im 3. Monat ebenfalls eine zunehmende Unruhe und eine erschwerte pfeifende Atmung auffällig. Bei einer ambulanten Vorstellung in der Universitätskinderklinik Tübingen fand sich eine auffallende Muskelhypotonie und ein inspiratorischer Stridor, der während des Schlaf-EEG verschwand. Abgesehen von einer leichten Anämie waren die Laboruntersuchungen, einschließlich der Probe auf Phenylbrenztraubensäure und eine Aminosäurenchromatographie im Urin o.B. Altersgemäßes, unauffälliges EEG.

Nach weiterer Verstärkung der motorischen Unruhe stationäre Aufnahme im 6. Monat. Befund: Ständiges Hin- und Herwälzen, teilweise athetotische Bewegungen, Opisthotonus. Kein Kontakt möglich, deutlicher psychomotorischer Ent-

wicklungsrückstand. Muskelhypotonie, Schädel eher klein. Leichter Rosenkranz und angedeutete Harrisonfurche. Wechselnder inspiratorischer Stridor bei kirschgroßer Struma. Die Laboruntersuchungen ergaben wiederum keine auffälligen Befunde. Wenig später wurde aus diagnostischen Gründen eine Hirnbiopsie durchgeführt, mit folgendem Befund (Prof. Dr. Peiffer): Rinde ohne Auffälligkeiten, Nervenzellen in normaler Dichte und Anordnung. Keine Vermehrung PAS-positiven Materials, keine metachromatischen Substanzen. Es konnte somit ein Großteil der Speicherkrankheiten ausgeschlossen werden. Die elektronenmikroskopische Untersuchung der Biopsie ergab folgenden Befund (Priv.-Doz. Dr. Schlote): Es finden sich, disseminiert im Neuropil verteilt und ohne perivasculäre Bevorzugung, mäßig geschwollene Astrocytenfortsätze. Hin und wieder ist auch das Perikaryon beteiligt. Sonst keine auffälligen Besonderheiten. Bald nach der Hirnpunktion trat massives Bluterbrechen auf und es mußte eine operative Korrektur einer Cardiainsuffizienz durchgeführt werden. Entlassung mit im wesentlichen unverändertem klinischen Bild.
Im 9. Monat erneute Aufnahme mit schwerer Exsiccose nach Enteritis. Während der Infusionstherapie Zunahme der Unruhe, Exitus nach dem Auftreten eines Kreislaufkollapses und von Atemunregelmäßigkeiten.

B) Pathologisch-anatomischer Befund:

Allgemeinsektion: Abgesehen von einem Lungenödem keine krankheitswertigen Befunde.
Hirnsektion: Hirngewicht 750 g (formolfixiert). Äußerlich lediglich eine etwas verstärkte Gyrierung auffällig. Weiche Häute zart, keine Hirndruckzeichen. Auf den Frontalschnitten zeigt sich eine leichte Grauverfärbung des Marklagers, occipital mehr als frontal, so daß auch wegen einer gewissen fleckförmigen Verteilung der Verdacht auf eine Markerkrankung gegeben ist, wenn der Befund nicht einer unvollständigen Bemarkung entspricht. Sonst makroskopisch keine Besonderheiten.

Histologischer Befund:

(Färbungen wie bei Fall 1 angegeben)

Die weichen Häute sind relativ zellreich, aber ohne entzündliche Infiltratbildungen.
Cortex: Bei normal angelegter Rindenschichtung bieten die Nervenzellen keine pathologischen Besonderheiten, insbesondere keine Speicherung PAS- bzw. Best-positiver Substanzen. Im Cortex findet sich eine spongiöse Auflockerung bevorzugt im Bereich der 3. Rindenschicht mit nur geringer Tendenz zur Bildung abge-

grenzter spongiöser Hohlräume. Verbreitet ist die Gewebskontinuität auch artifiziell zerstört. Die Astroglia zeigt vergrößerte, blasse Formen mit Beziehung zur Alzheimer-II-Glia.

Im subcorticalen Mark finden sich bei noch nicht abgeschlossener Markscheidenbildung vermehrt Astrogliakerne und eine Verdichtung der Gliafasern mit einigen großen, faserbildenden Astrocyten. Der Übergang vom Mark zur Rinde ist unscharf, in den Markzungen finden sich noch relativ viel Nervenzellen. An der Basis des Vorderhornes sieht man subependymär ein deutliches Keimlager mit kleinen chromatinreichen Rundzellen und etwas größeren blassen Kernen vom Typ der Neuro- bzw. Glioblasten. Kleinere Keimlagerversprengungen sind verbreitet zu sehen, besonders im Gebiet des Nucleus amygdalae.

Die Basalganglien zeigen keine Besonderheiten, nur besitzt auch hier die Astroglia eine Tendenz zur Bildung großer, blasser Formen. Im Zwischenhirn sieht man im Bereich des Nucleus hypothalamicus, und ziemlich scharf auf diesen beschränkt, eine Proliferation teilweise fibrotisch wandverdickter Capillaren. Die Glia zeigt viele der blassen, teilweise deformierten Kerne (Abb. 8). Nervenzellen sind nicht auffindbar. Im Gebiet des rostralen Hypothalamus, besonders unterhalb der vorderen Commissur, finden sich verbreitet spongiöse, durch regelrecht erhaltenes Neuropil begrenzte Hohlräume von rundlich-ovaler Form (Abb. 3). Die Nerven- und Gliazellen sowie die Gefäße dieses Gebietes sind unauffällig.

Brücke und Medulla oblongata: Subependymär am Übergang des IV. Ventrikels in den Aqueductus mesencephali findet sich eine Gefäßproliferation mit pericapillärer Hohlraumbildung. In Höhe der Oliven hat die Gefäßvermehrung auf das gesamte Gebiet des Tegmentums übergegriffen, ein besonders deutlicher, streng symmetrischer Herd findet sich im Bereich des Pedunculus cerebelli inferior. Die Gefäße sind ausgesprochen englumig, enthalten kein Blut, sind vielfach verzweigt, wandverdickt und besitzen häufig einen perivasculären Hof. Spongiöse Veränderungen mit typischer Hohlraumbildung finden sich besonders im Gebiet der zentralen Haubenbahn und des Lemniscus lat. Die Gliafaserdarstellung zeigt eine Faservermehrung besonders subependymär, aber auch im Gebiet der zentralen Haubenbahn und in der übrigen Brückenhaube. Die Glia zeigt, abgesehen von den großen blassen Formen, keine Besonderheiten, ebensowenig die Nervenzellen. Die Markscheiden sind gut dargestellt, hin und wieder sieht man Axonschwellungen.

Im Kleinhirn findet sich noch eine dünne accessorische Körnerschicht. In der Rinde fällt eine Lichtung des Purkinjezellbestandes auf, man sieht vielfach untergehende Zellen mit umgebender Reaktion der Bergmannglia, die auch insgesamt vermehrt ist. Im Mark sieht man in einigen rindennahen Bezirken eine leichte Gefäßvermehrung, sonst ist es unauffällig.

Im Rückenmark findet sich in der grauen Substanz, mit Betonung der Hinterhörner, eine mäßige Gefäßvermehrung, sonst keine Besonderheiten. Das periphere Nervensystem und die Muskulatur sind ohne pathologischen Befund.

C. Epikrise und Fallbesprechung:

Beide Kinder einer Familie erkanken im 1. Trimenon nach einer unauffälligen Geburt an einem progredienten cerebralen Leiden, das durch motorische Unruhe, Muskelhypotonie, psychomotorischem Entwicklungsstillstand und -abbau, fallweise auch durch Krampfe und Hirnnervensymptome gekennzeichnet ist und dem sie innerhalb des 1. Lebensjahres erliegen.
Der pathologisch-anatomische Befund des jüngeren Kindes ergibt eine spongiöse Auflockerung der Großhirnrinde, ferner einen herdförmigen Status spongiosus mäßigen Grades im Hypothalamus und im Tegmentum des Rautenhirns. In diesen Bereichen, mit den spongiösen Veränderungen aber lokalisatorisch nicht direkt übereinstimmend, besteht auch eine Gefäßproliferation. Die Astroglia zeigt fast im gesamten Cerebrum vermehrt Zellen mit großen, blassen, mitunter deformierten Kernen. Ferner finden sich geringe Zeichen einer Entwicklungshemmung im Cortex und ein frischer Parenchymuntergang der Kleinhirnrinde.
Die morphologischen Veränderungen erlauben keine eindeutige Zuordnung zu einem bestimmten Krankheitsbild. Die proliferativen Veränderungen der gliomesenchymalen Gewebskomponente, besonders im Hirnstamm, weisen am ehesten zum Formenkreis der n.E. hin, wozu auch das Erkrankungsalter, der subakute Verlauf und das klinische Bild passen würden. Abweichend ist jedoch das insgesamt geringe Ausmaß der Veränderungen und vor allem das Fehlen des Wernicke-Komplexes innerhalb eines Herdes. Die insgesamt nicht sehr ausgeprägten spongiösen Veränderungen des Hirnstammes erinnern mit ihrer umschriebenen Hohlraumbildung mehr an die Bilder bei der spongiösen Dystrophie vom Typ van Bogaert-Bertrand. Eine solche Erkrankung liegt aber hier nicht vor, auch die Gefäßproliferation weist in andere Richtung. Ob es sich hier um eine Übergangsform oder aber um eine Abortivform eines der beiden Krankheitsbilder handelt, ist nach dem hier vorliegenden histologischen Bild nicht zu entscheiden. Immerhin findet sich auch bei KOLKMANN ein Fall, der neben deutlicheren spongiösen Veränderungen der weißen Substanz im Bereich der Medulla eine Gefäßproliferation zeigt. Andererseits können die Veränderungen Hinweis dafür sein, daß ein Status spongiosus und eine Gefäßproliferation auch bei weiteren, bisher nicht näher erfaßten kindlichen Degenerationserkrankungen auftreten konnen. Hier sei an die spongiösen Veränderungen des Markes, besonders der Markgrenzen, bei der Ahornsirupkrankheit und anderen Aminosaurestoffwechselstörungen erinnert, die von PEIFFER und SOLCHER

auch als eine letztlich unspezifische Gewebsreaktion bei metabolischen Störungen gedeutet wurde. In die bisher bekannten Krankheitsgruppen läßt sich dieser Fall nicht zwangslos einordnen. Hinweise auf eine Stoffwechselstörung, an die besonders auch wegen des Geschwisterbefalls gedacht werden muß, fehlen. Die Stellung der spongiösen Rindenauflockerung zu den anderen Veränderungen ist nicht klar, sie ist aber wegen ihrer laminären Betonung und der fehlenden Markbeteiligung auch nicht ohne weiteres als ein unspezifisches Ödem anzusehen, zumal die elektronenmikroskopische Untersuchung der Rinde bereits einige Monate vor dem Tode Schwellungen der interstitiellen Astrocytenfortsätze zeigte.

Fall 3

Der dritte Fall weicht hinsichtlich des Erkrankungsalters und des klinischen Verlaufs deutlich von den beiden anderen Fällen ab, er soll aber wegen seiner spongiösen Veränderungen in diesem Zusammenhang dargestellt werden.

Hannelore Sch. geb. 20.9.1940, gest. 8.5.1958 (17,7 Jahre)

A) Klinik

Familienanamnese: Soweit nach den spärlichen Angaben beurteilbar, unauffällig.
Eigenanamnese: Die frühkindliche Entwicklung war ohne Besonderheiten, genaue Angaben liegen aber auch hierzu nicht vor. Seit dem 3. Lebensjahr machte sich eine verzögerte körperliche Entwicklung bemerkbar. Im 10. Lebensjahr dann zunehmender Durst und Gewichtsverlust, bei einem Blutzucker von 400 mg% wurde ein Diabetes mellitus diagnostiziert. Zu etwa der gleichen Zeit entwickelte sich eine Ptose beidseits, bei einer augenärztlichen Untersuchung wurde eine beginnende Ophthalmoplegia ext. und eine Retinitis pigmentosa atypischer Art festgestellt. Die neurologische Untersuchung ergab bei deutlich reduziertem Allgemeinzustand keine weiteren Ausfallserscheinungen, psychisches Verhalten und Intelligenz unauffällig. Liquor: 28/3 Zellen, Gesamteiweiß 86 mg%. Schädel-Röntgen: Geringe Hyperostosis frontalis int., sonst o.B. Luftencephalographie: o.B. EEG: Frequenzminderung über den vorderen Hirnabschnitten, zentral spannungsarm mit niedergespanntem dysrythmischem Wellenbild. Geringer Parietooccipitaler Herdverdacht. Keine Krampfzeichen. Angiogramm: Verdacht auf einen pathologischen Prozeß in der hinteren Parietalregion. Eine erneute augenarztliche Untersuchung bestätigt den früheren Befund einer Ophthalmoplegia ext. bei deutlicher Visusverminderung. Eine aus diagnostischen Gründen durchgeführte Hirnpunktion ergab einen Verdacht

auf ein Spongioblastom und es wurde deshalb eine Röntgenbestrahlung des Kopfes durchgeführt. (4000 r in 42 Tagen auf 4 Felder verteilt, Einzeldosis 100 - 200 r, je 1000 r auf ein rechtes und linkes seitliches Schädelfeld, je 1000 r auf Scheitel und ein occipitales Feld). Subjektiv gut vertragen, mäßiger Haarausfall. Nach der Bestrahlung Augenbeweglichkeit und Ptose gebessert. Wegen der mäßigen Zell- und Eiweißerhöhung im Liquor auch antibiotische Therapie (Aquacillin). Insulineinstellung auf 2 x 8 Depot-Insulin.
In der Schule kam das Kind dann weiter gut mit, die körperliche Schwäche machte sich aber immer deutlicher bemerkbar. Nach der Schulentlassung Mithilfe im Haushalt. Zu Beginn des 18. Lebensjahres stellte sich dann ein unsicherer Gang und ein Vorbeigreifen an Gegenständen ein. Das Sehvermögen ließ deutlich nach. Bei der klinischen Untersuchung war sie ansprechbar, aber verlangsamt. Stark reduzierter körperlicher Allgemeinzustand. Noch keine Menses bei gut entwickelten Mammae. Näselnde Sprache. Schlucken erschwert. Hörverminderung links. Deutliche Tetraspastik bei lebhaften Reflexen und beidseits positivem Babinski. Gang stark behindert. Augenbefund: Ptose beidseits, Augenmotilität stark eingeschränkt, nach oben aufgehoben. Pupillenreaktion regelrecht. Im Fundus chorioretinale Atrophie bei zahlreichen Pigmentherden. Visus stark vermindert. Luftencephalogramm: Deutliche Verplumpung des Ventrikelsystems. Liquor: Gesamteiweiß 168 mg%. Drei Monate später Wiederaufnahme in nicht ansprechbarem Zustand. Bei positivem Greif- und Saugreflex und stark erhöhtem Muskeltonus zeigte sie das Bild eines apallischen Syndroms. Mehrmals tonische Krampfanfälle. Plötzlicher Exitus.

B) Pathologisch-anatomischer Befund:

Allgemeinsektion: Größe 135 cm, Organe kindlich, Hypoplasie von Uterus und Ovar, feintropfige Herzmuskelverfettung. Beginnende Lungeninfiltration bei Lungenödem und Lungenemphysem. Hypoplastische Markzone der Nebenniere. Zystische Degeneration des Ovars (Hypophyse und Augen nicht untersucht). Hirnsektion: Gewicht 875 g. Das außerordentlich kleinwirkende aber normal angelegte Gehirn zeigt bei äußerer Betrachtung stark gefaltete Windungen, die aber noch nicht einer Mikrogyrie entsprechen. Die weichen Häute sind über der Konvexität wenig getrübt, eine flache Einsenkung entspricht wohl der alten Operationsnarbe. Auf den Frontalschnitten besteht in weiten Bereichen eine leicht graugelbe Verfärbung des Marklagers mit etwas verstärkter Konsistenz. Ventrikelsystem unauffällig. Kleine parietal gelegene Cyste im Bereich der Operationsnarbe. Sonst makroskopisch keine Besonderheiten.

Histologischer Befund:

(Zahlreiche Schnitte durch Cortex und Hirnstamm, Färbungen wie vordem angegeben).

Die weichen Häute sind fibrotisch verdickt, zeigen aber keine Zellvermehrungen. Auch die Gefäße sind teilweise mäßig wandverdickt, ähnliche Fibrosen sieht man auch in den kleinen und mittleren Cortexgefäßen.
Cortex: Bei unauffälligem Schichtenbau und regelrechtem Bestand zeigen die Nervenzellen keine deutlichen Besonderheiten. Keine Rindenatrophie. Die Astroglia ist etwas vermehrt und bildet große, blasse Kerne mit Übergängen zu Alzheimer-II-Formen, vereinzelt finden sich auch noch größere Kerne. Tumorgewebe ist nirgends nachweisbar. In den Markzungen finden sich, disseminiert verteilt und einzeln liegend, spongiöse Hohlräume unterschiedlicher Größe. Die Gliazellen sind insgesamt vermehrt. Das Narbengebiet in der Temporoparietalregion zeigt eine ausgedehnte, fast bis an das Ependym des Hinterhornes reichende Markerweichung mit kollagenfaseriger Narbe. Im Balken einige pericapillär gelegene Oligodendrogliahäufchen.
Basalganglien: Auf den Schnitten in Höhe der Commissura rostralis und des Chiasma opticum sieht man eine bereits mit bloßem Auge erkennbare, deutliche Aufhellung des Pallidum beidseits (Abb. 2). In der Vergrößerung findet sich ein ausgeprägter Status spongiosus, das Gewebsbild wird durch zahlreiche rundliche und ovale, optisch leer erscheinende Hohlräume bestimmt (Größe überwiegend zwischen 30 und 60 µ) (Abb. 4). Diese sind durch schmale Gewebsbrücken i. R. deutlich voneinander abgegrenzt, wobei zwischen den Resten des Neuropils und am Rande der Hohlräume mäßig viel Oligodendroglia- und Astrogliazellen mit einigen vergrößerten Kernen liegen. Es findet sich keine Gliafaservermehrung. Innerhalb dieses Maschenwerkes sieht man auch blasse, nicht deutlich veränderte Nervenzellen, die insgesamt aber vermindert sind. Die Markscheiden sind völlig zugrunde gegangen, Abbauprodukte sind nicht vorhanden. Die spongiösen Veränderungen greifen in geringem Maße auch auf das äußere Pallidumglied und auf die Hypothalamusregion über, die eigentliche Gewebsrarefikation ist aber auf das innere Pallidumglied begrenzt. Putamen und Caudatum sind frei von Veränderungen.
Diffus von gleichartigen Vakuolen durchsetzt ist auch der Thalamus, am dichtesten im lateralen Kerngebiet, hier ohne Rarefizierung des Neuropils. Die Nervenzellen sind gut erhalten. Die Astrogliazellen sind gering vermehrt und teilweise vergrößert, vereinzelt finden sich außerordentlich atypische Zellen mit großen, mißgestalteten Kernen, am ehesten vom Alzheimer-I-Typ (Abb. 9). Abgesehen von einer geringen Capillarverkalkung im Bereich des Nucleus ant. thalami sind die Gefäße unauffällig. Im Hypothalamus finden sich die spongiö-

sen Veränderungen besonders im Bereich des Fasc. mamillothalamicus, ein kleiner Herd findet sich auch im Corp. mamillare, bei unauffälligen Gefäßen.
Brücke und Medulla oblongata: Hier finden sich wieder verbreitet spongiöse Hohlraumbildungen. In der Brückenhaube sind sie herdförmig verdichtet im Gebiet der zentralen Haubenbahn, im Brückenfuß, der in einigen Schnittebenen besonders stark betroffen ist, liegen sie bevorzugt längs der querverlaufenden Fibrae pontis. Die gut darstellbaren Markfasern werden durch die Hohlräume auseinandergedrängt. Vereinzelt finden sich einige Fettkörnchenzellen und vergrößerte Astrogliakerne. Die Nervenzellen sind insgesamt unauffällig. Unter dem Boden des 4. Ventrikels sieht man einen kleineren Herd mit deutlicher Gefäßproliferation in Form einer beginnenden Gefäßsprossung. Sonst sind die Gefäßverhältnisse im ganzen Rautenhirn unauffällig.
Das Kleinhirn zeigt in der Rinde eine frisch wirkende Körnerzellschädigung, die Purkinjezellen sind gut erhalten. Im Mark finden sich wieder verstreut liegende spongiöse Hohlräume mit nur einer deutlichen Herdbildung. Nur in diesem Bereich sind die Markscheiden abgeblaßt. Der Nucleus dentatus zeigt einige veränderte Nervenzellen mit Schrumpfung und Abblassung.
Rückenmark und peripheres Nervensystem sind ohne auffällige Besonderheiten.

C) Epikrise und Fallbesprechung:

Die Patientin erkrankte nach einer verzögerten körperlichen Entwicklung im 10. Lebensjahr an einem Diabetes mellitus und einer Ophthalmoplegia ext. mit atypischer Retinitis pigmentosa. Trotz eingehender diagnostischer Abklärung einschließlich Hirnpunktion konnte keine eindeutige Diagnose im Bereich des Zentralnervensystems gestellt werden. Es wurde eine Kopfbestrahlung (4000 r) durchgeführt. Nach einigen Jahren, in denen sich die Patientin in deutlich reduziertem Allgemeinzustand aber ohne weitere progrediente Symptomatik befand, trat ein subakut verlaufendes cerebrales Abbausyndrom auf und die Patientin verstarb im 18. Lebensjahr mit dem Bild eines apallischen Syndroms. Das Gehirn war untergewichtig, aber ohne Atrophien. Histologisch fand sich streng symmetrisch ein ausgeprägter Status spongiosus des Pallidum, geringer auch des Thalamus und im gesamten Hirnstammbereich sowie im Kleinhirnmarklager. Die Nervenzellen sind nur im stark rarefizierten Pallidum vermindert, während die Astroglia verbreitet Alzheimer-II- und atypische -I-Formen bildet.
Eine nosologische Einordnung dieses Falles ist nach den bisherigen Kenntnissen aus verschiedenen Gründen nicht möglich, nachfolgend soll aber auf die Krankheitsbilder hingewiesen werden, zu denen Übergänge bestehen.
Das morphologische Bild erinnert an Veränderungen, die bei der 'infantilen spongiösen Dystrophie' beschrieben sind. Diese Erkrankung wurde 1949 von van BOGAERT und BERTRAND als Krankheitseinheit von anderen frühkindlichen

zentralnervösen Degenerationserkrankungen abgegrenzt, und ihre Sonderstellung wurde inzwischen in etwa 30 Fallbeschreibungen weitgehend bestätigt (van BOGAERT - BERTRAND, de VRIES et al., ADACHI, BANKER et al., MEYER, KOLKMANN und VÖLZKE u.a.). Das vorherrschende histologische Kennzeichen dieser Erkrankung besteht in einer ausgeprägten Vakuolenbildung innerhalb des nervösen Parenchyms, wobei in erster Linie die subcorticalen Markregionen und die unteren Rindenschichten betroffen sind. Häufig finden sich die Veränderungen aber auch in den Basalganglien und im Hirnstamm, so daß hier Beziehungen zu unserem Fall bestehen. Das Bild wird hier wie dort von den im Durchschnitt 20 - 100 µ großen, ovalen, optisch leer erscheinenden Hohlräumen bestimmt, die durch mehr oder weniger breite Brücken des verbliebenen Neuropils deutlich voneinander getrennt sind. Zur spongiösen Dystrophie gehört ferner ein Markscheidenuntergang ohne sichtbare Abbauprodukte, der in unserem Fall im Pallidum sehr deutlich, in den anderen Gebieten nur gering oder nicht vorhanden ist, und das Auftreten von atypischen Astrogliaformen, besonders als Alzheimer-II-Glia, was in unserem Falle bis zum Auftreten von großen, mißgestalteten Gliakernen führt. Dieser teilweisen Übereinstimmung im histologischen Bild und in der topographischen Verteilung stehen nun aber so deutliche unterschiedliche klinische Daten gegenüber, daß eine nosologische Beziehung zu dieser Krankheitsgruppe so gut wie ausgeschlossen werden kann. Handelt es sich bei dieser speziellen Form einer spongiösen Dystrophie doch fast ausnahmslos um Kleinkinder, die überwiegend von jüdischen Eltern osteuropäischer Herkunft abstammen und sehr häufig eine Megalencephalie aufweisen. Die spongiös-dystrophischen Veränderungen und die atypischen, an die sog. Leberglia erinnernde Astrogliaformen weisen ferner auf die Wilsonsche Krankheit, bzw. auf den sporadischen Wilsonismus hin (STADLER, EICKE, ERBSLÖH). In unserem Falle zeigt jedoch die Leber keinen krankheitswertigen Befund, auch fehlen weitgehend Gefäßproliferationen und das Befallensein des Striatum, so daß auch eine Zuordnung zu dieser Krankheitsgruppe unwahrscheinlich ist.
Die Krankheitsgruppe der präsenilen spongiösen Encephalopathien ist als eigenständige Krankheitseinheit noch nicht allgemein anerkannt, da sie viele Gemeinsamkeiten mit der Creutzfeld-Jakobschen Erkrankung hat und von dieser noch nicht klar abgetrennt werden konnte. Jedenfalls bilden auch hier die spongiösen Gewebsveränderungen ein charakteristisches histologisches Merkmal, wobei aber cortikale Nervenzellveränderungen und eine Vermehrung besonders faserbildender Astrocyten mit nachfolgender Gliose zusätzliche Charakteristika darstellen (Übersicht s. GUAZZI und SEITELBERGER). Auch ist die Lokalisation mit dem obligatorischen Großhirnrindenbefall von unserem Fall deutlich unterschiedlich, wenn auch bei der spongiösen Encephalopathie gelegentlich Stammganglien, Hirnstamm und Kleinhirn mitbefallen werden, so bei einem von

MANYBUR und THOMAS beschriebenen Fall. Erwähnenswert ist hier auch eine Darstellung von LÖKEN und HÖSDAL, die bei einer im 23. Lebensjahr verstorbenen Frau ausgedehnte spongiöse Veränderungen der grauen und weißen Substanz, verbunden mit zahlreichen Alzheimer-I- und -II-Gliazellen fanden. Unterschiedlich zu unserem Fall besteht auch hier eine deutliche Rindenbeteiligung mit Nervenzelluntergängen.
Auch wenn wir bedenken, daß eine Alterszuordnung selten ganz ausschließlich zutrifft, gelingt es uns doch nicht, unseren Fall einer der erwähnten spongiösen Dystrophien des Kindes- oder Erwachsenenalters zuzuordnen. Und ein Krankheitsbild mit Bevorzugung des späteren Jugend- oder frühen Erwachsenenalters mit ähnlichen Veränderungen ist, vielleicht abgesehen von einigen sporadischen Wilsonfällen, nicht bekannt. Neben diesem ungewöhnlichen Erkrankungsalter findet sich in unserem Fall noch ein eigenartiger zweizeitiger Krankheitsverlauf, indem die Patientin im 10. Lebensjahr an einer Opththalmoplegia ext. mit atypischer Retinitis pigmentosa bei einer schon vordem verzögerten körperlichen Entwicklung erkrankte, zur gleichen Zeit wurde ein Diabetes mellitus diagnostiziert. Erst sieben Jahre später kam zu diesem kaum progredienten Krankheitsbild ein subakut verlaufender zentralnervöser Abbau bis zum Bild eines apallischen Syndroms hinzu. Es spricht einiges dafür, die spongiösen Gewebsveränderungen nur mit diesem finalen Geschehen zu korrelieren. Leider haben wir keine Möglichkeit, das Alter des Status spongiosus abzuschätzen, wir wissen nur, daß er innerhalb weniger Tage entstehen kann (BIGNAMI et al.).

Bei der Durchsicht der Literatur fanden wir eine in vieler Hinsicht als Parallelfall anzusehende Beschreibung von DAROFF et al. Hierbei handelt es sich um eine im 23. Lebensjahr ad exitum gekommene Negerin, die ebenfalls seit ihrem 10. Lebensjahr an einer beidseitigen Ophthalmoplegia ext. litt und eine Pigmentdegeneration der Retina aufwies. Auch sie zeigte eine retardierte körperliche Entwicklung mit deutlich verspätet einsetzender Menstruation. Darüberhinaus litt sie an einem kompletten Herzblock und kam wohl im Herzversagen ad exitum. Der morphologische Befund des ZNS zeigte bei einem ebenfalls sehr kleinen Gehirn (910 g) das Bild einer spongiösen Dystrophie der grauen und weißen Substanz im Cortex, Hirnstamm und Kleinhirn, ferner bestand eine Vermehrung der Astroglia mit Auftreten atypischer Formen ohne deutlichen Markscheidenuntergang und mit relativ gutem Erhaltensein der Nervenzellen. Geschädigt waren aber die Nuclei origenes des II., IV. und VI. Hirnnerven, so daß die Autoren trotz leichter, auf eine Myopathie hinweisender Veränderungen der Augenmuskeln die Ophthalmoplegie als nucleär bedingt ansahen. In der ophthalmologischen Literatur wird jedoch überwiegend die Meinung vertreten, daß der chronischen Ophthalmoplegia ext. ein muskel-

dystrophischer Prozeß zugrunde liegt (KILOH und NEVIN). Ein vergleichbarer Fall wurde von DAROFF nur bei KEARNS et al. gefunden, von denen aber die weitgestreute Vacuolisierung der weißen Substanz, des Striatum und des Hirnstammes als Artefakt gewertet wurde. In unserem Falle zeigen die Nervenzellen des Oculomotoriuskerngebietes in den vorliegenden Schnittebenen keine eindeutigen Ausfälle, eine histologische Untersuchung der Augenmuskulatur liegt nicht vor.

Die Ophthalmoplegie als Folge einer diabetischen Neuropathie anzusehen, ist möglich, vom klinischen Verlauf her aber nicht sehr wahrscheinlich, denn die diabetisch bedingten Augenmuskelparesen sind zumeist einseitig, gehen häufig mit neuralgischen Schmerzen einher und sind nach Einsetzen einer antidiabetischen Therapie gut rückbildungsfähig (Übersicht s. BISCHOFF). Abgelehnt wird heute zumeist die Frage eines zentral ausgelösten Diabetes, wir können hierzu keine neuen Befunde beitragen, ebensowenig zu einer diencephal-hypophysären Ätiologie der übrigen endokrinen Störungen. In unserem Falle muß bei dem Versuch einer ätiologischen Abklärung der spongiösen Veränderungen noch die im 10. Lebensjahr erfolgte Röntgenbestrahlung des Kopfes in Betracht gezogen werden. Obwohl uns nach der Literatur kein Fall bekannt wurde, in dem im Rahmen eines Strahlenspätschadens nach einer Dosis von 4000 r und nach einem mehrere Jahre dauernden Intervall solch ausgedehnte Veränderungen ähnlicher Art beobachtet wurden, läßt sich die Möglichkeit aus Mangel an vergleichbaren Fällen nicht gänzlich ausschließen. Es liegt hier auch nicht das Bild des von BOELLAARD und JACOBY als Bestrahlungsfolge beschriebenen sog. Spätödems vor. Eher sind die abnormen Astrogliakerne als Folge der Bestrahlung anzusehen, denn Gliaveränderungen sind beim Strahlenspätschaden wohl bekannt (HARDER).

III. DISKUSSION

Nach den vorangegangenen Einzelbesprechungen kommen wir noch einmal auf die Gewebsveränderung zurück, die uns zu der gemeinsamen Darstellung der drei Fälle veranlaßte. Die Begriffe der spongiösen Gewebsveränderung und des Status spongiosus werden ohne strenge Trennung voneinander gebraucht. Im ersteren Falle ist aber mehr die histologisch als Gewebsauflockerung erscheinende Begleitreaktion bei vielfachen Formen zentralnervöser Gewebsalteration gemeint, die zumeist in Zusammenhang mit einem akuten oder chronischen Hirnödem stehen. Hier wird auf die zahlreichen experimentellen Modelle zur Erzeugung eines Hirnödems verwiesen (Übersicht im Sammelband BRAIN EDEMA, ed. KLATZO und SEITELBERGER). Unter einem Status spongiosus dagegen wird heute mehr die vakuolige Umwandlung von grauer und weißer Substanz verstanden, die deutlichere Beziehungen zu den von uns in den vorhergehenden Abschnitten erwähnten Krankheitsbildern aufweist und für die, auch wegen des subakuten Abbaues zentralnervöser Funktionen und des Fehlens einer therapeutischen Beeinflußbarkeit, überwiegend endogene Stoffwechselstörungen zur Pathogenese angenommen werden. In der entscheidenden Frage, was feinstrukturell einem derartigen Status spongiosus zugrunde liegt, erlauben neuere elektronenmikroskopische Untersuchungen von Hirnbiopsien und experimentelle Modelle erste Differenzierungen innerhalb dieses lichtmikroskopisch weitgehend einheitlichen Bildes.

SLUGA und SEITELBERGER fanden als elektronenmikroskopisch erkennbares Korrelat der spongiösen Gewebsveränderungen bei der präsenilen spongiösen Encephalopathie eine Veränderung der Astroglia, die im wesentlichen in einer, wahrscheinlich vom endoplasmatischen Reticulum ausgehenden Schwellung der interstitiellen Astrocytenfortsätze bestand. Durch Membranruptur bei zunehmender Volumenvermehrung kommen dann größere Hohlraumbildungen zustande, wobei die neuronalen Strukturen lange erhalten bleiben. MARTIN und VIAL konnten zeigen, daß die Hohlräume jeweils von einer Membran begrenzt waren und deshalb als intracellulär gelegen angesehen werden müssen, wobei sie eine Entstehung innerhalb von Astrocyten annahmen. Zum gleichen Befund kommt auch FONCIN, während GONATAS und KIDD diese Vakuolenbildung sowohl in Astrocyten wie in Nervenzellen sahen. Anhand dieser Beobachtungen erhebt sich die Frage, ob es sich bei dem Status spongiosus der grauen Substanz um eine besondere oder extreme Form des Hirnödems handelt, indem nicht die peri-

capillären, sondern vor allem interstitielle Astrogliafortsätze geschwollen sind. Nach den vorliegenden Befunden ist die Frage noch nicht sicher zu beantworten. Die Untersuchungen zur spongiösen Dystrophie des Kindesalters betreffen hauptsächlich das Mark. ADACHI konnte durch die elektronenmikroskopische Untersuchung einer Hirnbiopsie eines einjährigen Jungen zeigen, daß dem Status spongiosus der weißen Substanz eine durch Flüssigkeitsanreicherung bedingte Aufsplitterung und Auftreibung der Markscheiden zugrunde liegt. Nahezu identische Markveränderungen konnten experimentell durch Triäthylzinnvergiftung bei Ratten von mehreren Untersuchern (ALEU u. Mit., KOLKMANN und UHLE, LEE und BAKAY, ADACHI) und durch INH-Diät bei Enten (LAMBERT und SCHOCHET) erzielt werden, wobei erkennbar war, daß die Aufsplitterung in Höhe der interperiode line zwischen den dense lines erfolgte, d.h. im Bereich des vormaligen EZR, der durch das Ödem gewissermaßen erneut gebildet wurde. Mit Hilfe dieses Modells konnte KOLKMANN und VÖLZKE auch die von ihnen gelegentlich beobachtete Septierung der Vakuolen erklären, wobei die Septen eine positive Markscheidenreaktion ergaben. Auch BIGNAMI et al. konnten durch Ouabain bei Ratten und Meerschweinchen spongiöse Herde in Form von Astrogliaschwellungen, bevorzugt in der Rinde, erzeugen. KREUTZBERG und CARLTON fanden, allerdings nur bei lichtmikroskopischer Untersuchung, auch bei der durch INH hervorgerufenen spongiösen Gewebsumwandlung bevorzugt Astrocytenveränderungen, wobei nach Zellrupturen größere Hohlräume resultierten. Für alle drei experimentellen Modelle wird eine Hemmung des ATPase-Systems diskutiert, wodurch nach BIGNAMI eine Beeinflussung der intracellulären Membranpumpen und somit eine Störung des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels resultieren würde, die sich letztlich als intracellulärer Gliahydrops bzw. intralamellärer Markscheidenhydrops (ULE und KOLKMANN) manifestiert. Warum in der Rinde mehr die Astroglia, im Mark mehr die Oligodendroglia reagiert, ist bisher nicht bekannt, wobei auch noch nicht entschieden ist, ob hier nicht zwei ganz verschiedene Mechanismen vorliegen. Die Vakuolenbildung der Rinde und der übrigen grauen Substanz bei der spongiösen Dystrophie des Kindesalters könnte auch durch Auftreibungen der dort verlaufenden Markfasern zustande kommen, wobei schon DE VRIES darauf hinwies, daß das faserreiche Pallidum häufiger betroffen ist als die anderen Grisea.

ADACHI fand bei der von ihm untersuchten Hirnbiopsie neben der Vacuolisierung der Markscheiden mit Membranrupturen auch eine Erweiterung des EZR und eine Schwellung der Astrocyten. Hier treffen sich die Befunde durchaus mit Vorstellungen über das Hirnödem der weißen Substanz, wobei, im Gegensatz zur grauen Substanz, mehrere Modelle diskutiert werden (SLUGA). Als sicher gilt, daß eine Erweiterung des EZR vorhanden ist, inwieweit aber jeweils Astrocytenschwellungen, Markscheidenaufsplitterungen oder Oligodendro-

gliaveränderungen beim banalen Hirnödem beteiligt sind, ist noch nicht endgültig geklärt. Der dystrophische Prozeß müßte sich bei der Markscheidenaufsplitterung wohl an den Oligodendrogliazellen auswirken, wozu ein Befund von NELSON und AUREBECK passen würde, die bei einer bioptischen Untersuchung eines an spongiöser Dystrophie erkrankten Kindes neben einer Astrocytenschwellung, auch im Bereich der perivasculären Fortsätze, eine Vakuolenbildung im Cytoplasma von Oligodendrocyten fanden. Auch SLUGA konnte bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung von Biopsiematerial einer präsenilen spongiösen Encephalopathie und zweier entzündlich bedingter Hirnödeme deutliche Veränderungen der Oligodendroglia beschreiben, die von der Bildung perinucleärer Hohlräume bis zur Zelldesintegration reichten. Diese Veränderungen würden nach ihr eine bessere Erklräung des die spongiösen Veränderungen begleitenden Markscheidenunterganges liefern, als es bisher möglich war.
Fassen wir die Beobachtungen zusammen, so ergibt sich, daß die Modelle zur Erzeugung eines Status spongiosus letztlich nicht von bestimmten Modellen zur Erzeugung eines Hirnödems unterschiedlich sind. Daß es sich nach den bisherigen Ergebnissen mehr um eine Studienfrage als um einen deutlich qualitativ unterschiedlichen Prozeß zu handeln scheint, wird auch durch eine von ALEU vor der American Association of Neuropathologist gemachten Diskussionsanmerkung, daß niemand bisher entscheiden kann, wo ein derartiges Hirnödem aufhört und ein Status spongiosus anfängt, deutlich.
Eine ganz andere Erklärungsmöglichkeit entwickelt FEIGIN, wenn er die spongiösen Gewebsveränderungen auf eine postmortale Entstehung zurückführt. Er argumentiert von den in der Regel recht gut erhaltenen Axonen aus, die bei der oft sichtbaren Kontinuitätstrennung durch die Hohlräume eine deutliche Wallersche Degeneration zeigen müßten. Für die Hohlraumbildung macht er post mortem aus Glykogen entstandenes CO_2 verantwortlich. Oftmals vorhandene ödematöse Veränderungen sieht er als unabhängig von den spongiösen an. Seine Schlußfolgerung ist dann, daß man einzelne Krankheitsbilder aus der großen Gruppe der 'diffusen Sklerose' erst dann als selbständige Einheiten herausnehmen sollte, wenn man ein besseres Kriterium als den eines Status spongiosus besitzt, wie es z.B. bei den Aminosäurestoffwechselstörungen geschehen ist. Ob diese Ansicht von FEIGIN für einen Teil der immer wieder einmal im histologischen Bild von Gehirnschnitten gefundenen einzelnen Hohlraumbildungen zutrifft, ist gegenwärtig nicht zu entscheiden, abzulehnen ist diese Hypothese aber wohl für die eigentlichen spongiös-dystrophischen Gewebsveränderungen, in deren Verlauf ja das Neuropil im Sinne einer Rarefizierung deutlich verändert und nicht nur verdrängt wird.

Abschließend wollen wir nochmals kurz die spongiösen Gewebsveränderungen,

gemeinsam mit den Veränderungen der Astroglia, in den drei von uns beschriebenen Fällen nebeneinander stellen.
Im Fall 2 finden wir den geringsten Ausprägungsgrad eines Status spongiosus dieser Fälle, der im Hirnstammbereich in einer recht uniformen Hohlraumbildung innerhalb des kaum veränderten Neuropils besteht (Abb. 3). Er ist diffus in grauer und weißer Substanz vorhanden und hat keine direkte Beziehung zu den in benachbarten Gebieten vorhandenen, mäßigen Gefäßvermehrungen. Auch die verbreitet vorhandenen, großen blassen Astrogliakerne (Abb. 8) zeigen keine deutliche Zuordnung zu den spongiösen Bezirken. Die geringe spongiöse Rindenveränderung ist mehr diffus und zeigt nur wenig Hohlraumbildungen, es ist nicht zu entscheiden, ob es sich hier um den qualitativ gleichen Prozeß handelt, zumal in der Rinde auch verbreitet Artefakte vorhanden sind.
Im Fall 3 haben wir im Hirnstammbereich eine durchaus ähnliche Vakuolenbildung vor uns, die sich aber in der Medulla oblongata vor allem längst der querverlaufenden Markfasern findet, ohne daß lichtmikroskopisch zu entscheiden ist, ob es sich hier um Markscheidenaufsplitterungen handelt. Die deutliche Rarefizierung des Neuropils im Pallidum geht aber über die Veränderungen des Falles 2 hinaus, sie hinterläßt ein durchaus regelmäßiges Gewebsmuster mit schmalen, die einzelnen Vakuolen begrenzenden Gewebsrücken (Abb. 4). Gefäßvermehrungen fehlen, die Astroglia ist oft deutlich verändert (Abb. 9), ohne daß auch hier eine besondere Beziehung zu den spongiösen Gebieten besteht.

Im Fall 1 geht die spongiöse Gewebsveränderung mit einem ausgesprochenen Gewebsumbau parallel. Es kommt hier nicht zu einer umschriebenen Hohlraumbildung, sondern das Neuropil wird diffus aufgelockert und bei fortschreitendem Prozeß deutlich rarefiziert, so daß letztlich ein unregelmäßiges Netzwerk von Gliafasern, Astrogliazellen und zahlreichen Gefäßen resultiert (Abb. 5 u. 6). Die Astroglia und die Gefäße zeigen eine deutliche, herdgebundene Proliferation, wobei die verschiedenen Komponenten eines derartigen Wernicke-Komplexes von Herd zu Herd in ihrer Akzentuierung wechseln. Die spongiöse Gewebsveränderung ist hier nur Teilfaktor eines vielgestaltigen Gewebsumbaues, so daß man nicht von einem eigentlichen Status spongiosus sprechen sollte.
Die Astrogliaveränderungen sind unterschiedlich, im Striatum und Pallidum herrschen sehr protoplasmareiche, mit ihren Cytoplasmaausläufern weit verzweigte Formen vor (Abb. 6), während sich im Hirnstamm sehr zahlreiche piloide Formen finden, die stellenweise sogar zu einer Gewebsverdichtung führen (Abb. 7).
Wir sehen, daß der Befund eines Status spongiosus bei den Fällen 2 und 3 noch keine eindeutige Zuordnung zu einer bestimmten Krankheitseinheit erlaubt, während im Fall 1 neben der spongiösen Gewebsrarefikation weitere Charakteristika eines Wernicke-Komplexes vorhanden sind und so, bei typischem Ver-

teilungsmuster der Veränderungen, die Zuordnung zur Krankheitsgruppe der subakuten nekrotisierenden Encephalomyelopathie (LEIGH) möglich ist.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

Es werden drei Fälle von kindlichen oder jugendlichen zentralnervösen Degenerationserkrankungen mitgeteilt, die Beziehungen zu den spongiösen Dystrophien des Nervensystems haben.

Das erste Kind erkrankt im 3. Lebensjahr an Ataxie, Tremor und Nystagmus und verstirbt mit 4,4 Jahren nach einem allgemeinen cerebralen Abbau. Im Zentralnervensystem finden sich im Striatum und Pallidum, ferner im gesamten Hirnstamm und im zentralen Kleinhirnmark streng symmetrische, fokale Läsionen, die histologisch einem Wernicke-Komplex ähneln, aber stellenweise mit einer ausgeprägten Rarefizierung des Neuropils darüber hinaus gehen. Es handelt sich um das typische Bild einer subakuten nekrotisierenden Encephalomyelopathie (LEIGH). Es wird eine Übersicht zu der mit etwa 50 Fallbeschreibungen als Krankheitseinheit weitgehend anerkannten Erkankung gegeben.

Das zweite Kind ist das jüngere eines Geschwisterfalles, beide verstarben im 9. Lebensmonat mit ähnlichen Symptomen nach einem allgemeinen cerebralen Abbau. Pathologisch-anatomisch zeigen sich neben einer leichten spongiösen Auflockerung der Hirnrinde ein Status spongiosus und Gefäßproliferationen im Hirnstammbereich, die sich aber ihrem histologischen Bild nach nicht mit den Veränderungen bei der n.E. decken.

Der dritte Fall entzieht sich einer nosologischen Zuordnung. Er betrifft ein Mädchen, das einen eigenartigen zweizeitigen Krankheitsverlauf zeigte, indem sie mit 10 Jahren an einem Diabetes mellitus, einer Ophthalmoplegia ext. beidseits und einer atypischen Retinitis pigmentosa erkrankte. Es wurde eine Bestrahlung des Kopfes durchgeführt. Nachdem in den folgenden Jahren eine weiter zunehmende körperliche Schwäche und Entwicklungshemmung sowie eine primäre Amenorrhoe auffiel, entsteht im 18. Lebensjahr subakut ein schweres cerebrales Krankheitsbild, dem sie nach Auftreten eines apallischen Syndroms mit 17,7 Jahren erliegt. Es finden sich symmetrisch spongiöse Veränderungen des Hirnstammes mit besonderer Ausprägung im Pallidum, ferner sehr atypische Astrogliazellen.

Abschließend wird dann der Befund eines Status spongiosus bzw. spongiöser Gewebsveränderungen diskutiert und auf neuere experimentelle und elektronenmikroskopische Untersuchungen hingewiesen.

V. ABBILDUNGEN

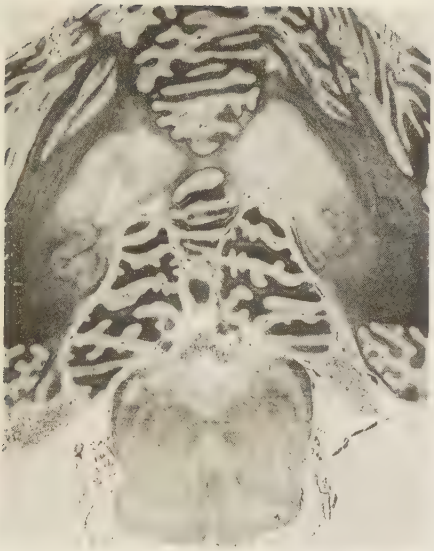

Abb. 1

Fall 1 (Cz.) Übersichtsbild der Läsionen des Kleinhirnmarkes und im Bereich der M.O.

Abb. 2

Fall 3 (Sch.) Makroskopisches Bild der Veränderungen des Pallidum.

Beispiele für die spongiösen Gewebsveränderungen in den drei beschriebenen Fällen.

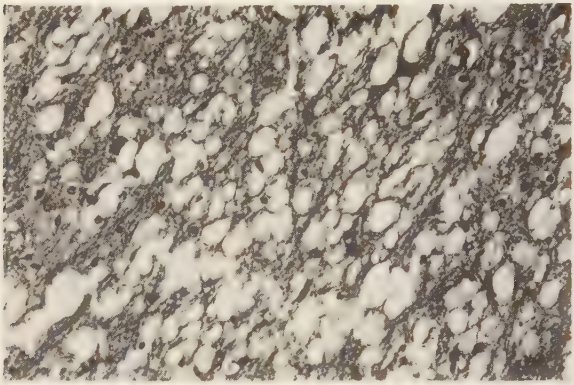

Abb. 3

Fall 2 (L.) Status spongiosus im Hypothalamus. (v. Gieson x275)

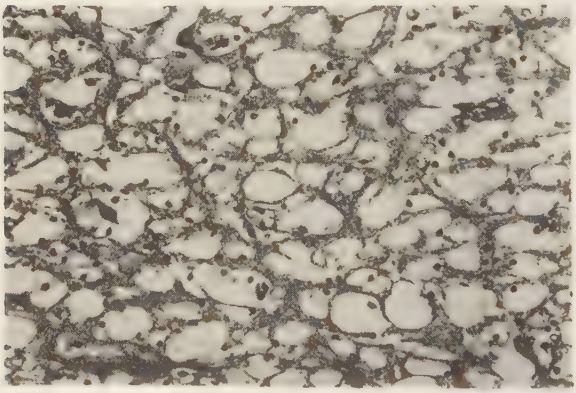

Abb. 4

Fall 3 (Sch.) Status spongiosus mit Gewebsrarefikation im Pallidum. (v. Gieson x250)

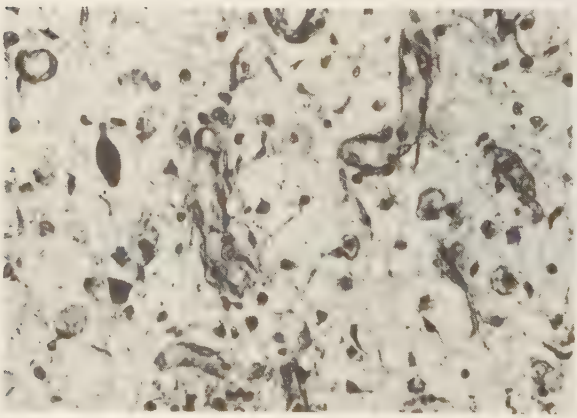

Abb. 5

Fall 1 (Cz.) Typischer Wernicke-Komplex im Putamen mit spongiöser Gewebsrarefikation, Gefäß- und Gliaproliferation und großen Fettkörnchenzellen.

Beispiele für die verschiedenen abnormen Astrozytenformen.

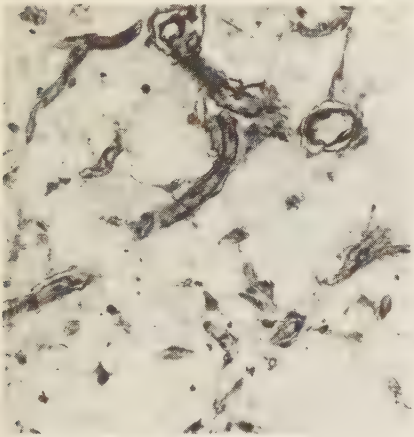

Abb. 6

Fall 1 (Cz.) Typische protoplasmareiche Astrozyten zwischen den Gefäßen des stark rarefizierten Neuropils im Putamen. (v.G.x250)

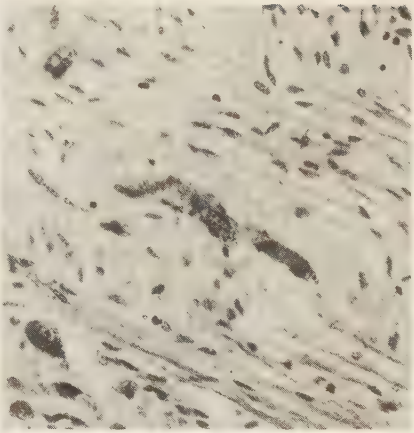

Abb. 7

Fall 1 (Cz.) Zahlreiche piloide Astrozyten mit Faserstrukturbildung im unteren Kleinhirnstiel. (v.G.x275)

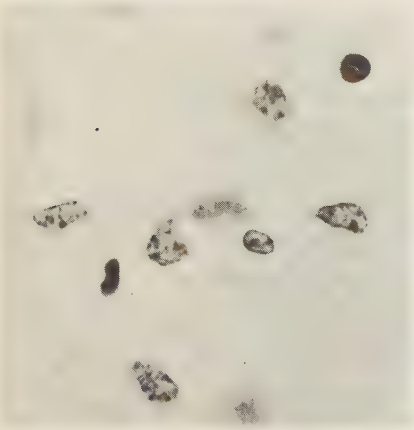

Abb. 8

Fall 2 (L.) Vergrößerte, blasse Astrogliakerne mit Nucl.hypothalamicus. (Kresyl x1000)

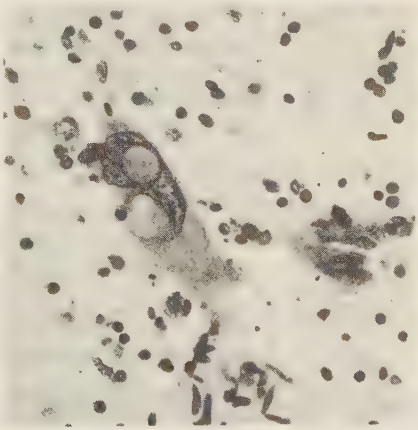

Abb. 9

Fall 3 (Sch.) Sehr großer und einige kleinere, mißgestaltete Astrozyten im Thalamus.(Kresyl 1x440)

VI. LITERATURVERZEICHNIS

ADACHI, M., B.J. WALLACE, L. SCHNECK and B.W. VOLK:
Fine structure of spongy degeneration of the central nervous system.
J.Neuropath.exp.Neurol. 25, 598-616 (1966)

ALEU, F.P., R. KATZMAN and R.D. TERRY:
Fine structure and elektrolyt analyses of cerebral edema induced by alkyl tin intoxication.
J.Neuropath.exp.Neurol. 22, 403-413 (1963)

BANKER, B.Q., J.T. ROBERTSON and M. VICTOR:
Spongy degeneration of the central system in infancy.
Neurology 14, 981-1001 (1964)

BARGETON-FARKAS, E., A.M. COCHARD, H.E. BRISSAND, O.ROBAIN et J.C. le BALLE:
Encéphalopathie infantile familiale avec nékrose bilatérale et symétrique des corps striés.
J.neurol.Sci. 1, 429-444 (1964)

BIGNAMI, A., M. CASTELLO, V. COLLORIDI e M. ZAPPELLA:
Encefalite necrotizzante subacuta.
Acta paediat.Lat. 19, 396-406 (1966)

BIGNAMI, A., G. PALLADINI, L. APPICCIUTOLI et F. MACCAGNANI:
Etude expérimental de la spongiose cérébral.
Acta neuropath.Suppl. III, 119-136 (1967)

BISCHOFF, A.: Die diabetische Neuropathie.
Stuttgart: Thieme 1963 S. 52

BLACKWOOD, W., W.H. McMENEMEY, A. MEYER, R.M. NORMAN and D.S. RUSSELL (Ed.):
Greenfield's Neuropathology
2. Edit. London: E. Arnold 1963 S. 407

BOELLAARD, J.W. und W. JAKOBY:
Röntgenspätschäden des Gehirns.
Acta Neurochirurgica 10, 533-564 (1962)

van BOGAERT, L. and J. BERTRAND:
Spongy degeneration of the brain in infancy.
Amsterdam: North-Holl.Publ.Comp. 1967 S. 52

CHRISTENSEN, E., J. MELCHIOR and P. PLUM:
Infantile chronic necrotizing encephalopathy.
Acta paediat. (Uppsala) 52, 304-312 (1963)

CLAYTON, B.E., R.H. DOBBS and A.D. PATRICK:
Leigh's subacute necrotizing encephalopathy.
Arch.Dis.Childh. 42, 467-478 (1967)

COLMANT, H.J.: Encephalopathien bei chronischem Alkoholismus.
Stuttgart: Enke 1965

CROME, L.: Neuropathological changes in diseases caused by inborn error of metabolism.
In: K.S. Holt and J. Milner (Ed.): Neurometabolic disorders in childhood.
Edinburgh, London Livingstone 1964 S. 31

DAROFF, R.G., G.B. SOLITAIRE, J.H. PINCUS and G.H. GLASER:
Spongiform encephalopathy with chronic progressiv external ophthalmoplegia.
Neurol. 16, 161-169 (1966)

EBELS, E.J., E.J. BLOKZIJL and J.A. TROELSTRA:
A Wernicke-like encephalopathy in children (Leigh), an inborn error of metabolism?
Helv.paediat.Acta 20, 310-324 (1965)

EICKE, W.J.: Wilsonsche Krankheit-Pseudoklerose.
In: Henke-Lubarch, Handb.der spez. patholog.Anatomie und Histiologie Bd. XIII, 1/A
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958 S. 851-899

ERBSLÖH, F.: Veränderungen des Zentralnervensystems bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, ferner: Das Zentralnervensystem bei Lebererkrankungen.
In: Henke-Lubarch Handb.spez.path.Anatomie und Histologie Bd. XIII, 2/B. (s.oben) S. 1645-1698

FEIGIN, I. and A. WOLF:
A disease in infants resembling chronic Wernicke's encephalopathy.
J.Pediat. 45, 243-261 (1954)

FEIGIN, I., C.E. PENA and G. BUDZILOVICH:
The infantile spongy degenerations.
Neurology 18, 153-166 (1968)

FONCIN, J.F.: Electron microscopic observations in Creutzfeld-Jakob disease.
In: Klatzo, Seitelberger: Brain Edema,
Wien-New-York: Springer 1967

FORD, F.R.: Disease of the nervous system in infancy, childhood and adolenscence.
5. Edit. Springfield: Thomas (1966)

GARCIN, R., J. GRUNER et St. GODLEWSKI:
Spongiose disséminée de l'encéphale evoluant cliniquement par poussées chez un enfant malgache.
Rev.Neurol. 95, 273-283 (1956)

GERHARD, L.: Wernickesche Erkrankung des Kindesalters und subakute nekrotisierende Encephalopathie.
Zbl.allg.Path.path.Anat. 107, 309 (1965)

GONATAS, N.K., R.D. TERRY and M. WEISS:
Electron microscopic study in two cases of Jakob-Creutzfeld disease.
J.Neuropath.exp.Neurol. 24, 575-598 (1964)

GREENHOUSE, A.H. and St. SCHNECK:
Subacute necrotizing encephalomyelopathy.
Neurology 17, 1-8 (1967)

GRUNER, J.E.: Spongiose athiaminique expérimentale.
Acta neuropath. Suppl. III, 131-136 (1967)

GUAZZI, G.L. und SEITELBERGER (Ed.):
Symposion über präsenile spongiöse Encephalopathien (1965).
Acta neuropath. Suppl. III (1967)

GULOTTA, F.: Zur Lokalisation der Wernicke-Encephalopathie im Kindes- und Erwachsenenalter.
Arch.f.Psych. (1968) (in Vorbereitung)

HARDER, W.A.: Die Gliaschäden bei experimentellen Röntgenspätschäden des Kaninchengehirns.
Acta neuropath. Suppl. IV, 131-133 (1968)

HAWKE, A. and M. DONOHUE:
Bilateral symetrical necrosis of the corpora striata.
J. Nerv. Ment. Dis. 113, 20-39 (1951)

KEARNS, T.P. and G.P. SAYRE:
Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia and complete heart block.
Arch. Ophth. 60, 280 (1958)

KIDD, M.: Some electron microscopical observations on status spongiosus.
Acta neuropath. Suppl. III, 137-144 (1967)

KILOH, L.G. and S. NEVIN:
Progressive dystrophy of the external ocular muscles.
Brain 74, 115 (1951)

KOLKMANN, F.W. and ULE:
Tin poisoning edema,
in: Klatzo, Seitelberger: Brain Edema
Wien-New York: Springer (1967)

KOLKMANN, F.W. und E. VÖLZKE:
Über die spongiösen Dystrophien im frühen Kindesalter (I. und II.)
Z. Kinderheilk. 97, 222-239 (1967) (I. Teil)
und 98, 287-306 (1967) (II. Teil)

LACKE, J.P.W., EBELS, E.J. and O.J. ten THYE:
Infantile necrotizing encephalomyelopathy (LEIGH).
Arch. Neurol. 16, 227-231 (1967)

LAMPERT, P.W. and S. SCHOCHET:
Electron microscopic observations on experimental spongy degeneration of the cerebral white matter.
J. Neuropath. exp. Neurol. 27, 210-220 (1968)

LEIGH, D.: Subacute necrotizing encephalomyelopathy in an infant.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 14, 216-221 (1951)

LEWIS, A.J.: A case of infantile encephalopathy of unknown etiology. Canad.med.Ass.J. 87, 1085 (1962)

LÖKEN, A.C. and O. HÖRSDAL:
Progressive degenerative encephalopathy of unusual type. J. Neuropath.exp.Neurol. 20, 427-438 (1961)

MANCALL, E.L. and W.J. McENTEE:
Alterations of the cerebellar cortex in nutritional encephalopathy.
Neurology 15, 303-313 (1965)

MANDYBUR, E. und E. THOMAS:
Über eine spongiöse Dystrophie mit Striatumbefall.
Dtsch.Z.f.Nervenheilk. 187, 275-284 (1965)

MARIN, O. and J.D. VIAL:
Neuropathological and ultrastructural findings in two cases of subacute spongiform encephalopathy.
Acta neuropath. 4, 218-229 (1964)

MARVIN, L.W., K.N.F. SHAW and J. MENKES:
Cystathioninuria accompanying necrotizing encephalomyelopathy of childhood.
Neurology 18, 301 (1968)

MEYER, J.E.: Über eine Ödemkrankheit des Zentralnervensystems im frühen Kindesalter.
Z.ges.Neurol.Psychiat. 85, 35-51 (1950)

NAMIKI, H.: Subacute necrotizing encephalomyelopathy.
Arch.Neurol. 12, 98-101 (1965)

NELSON, E. and G. AUREBECK:
Electron microscopic observations on the leucodystrophies.
In: Proc. of the V. Internat.Congr.of Neuropath.
Amsterdam, New York: Ex.Med.Found. (1966)

PATERSON, D. and E.A. CARMICHAEL:
A form of familial cerebral degeneration chieffly effecting the lenticular nucleus.
Brain 47, 207-231 (1929)

PEIFFER, J. und H. SOLCHER:
Zur Morphologie der Ahornsirupkrankheit.
In: Proc. of the V. Intern. Congr. of Neuropath. (s. oben)
(1966)

PENTSCHEW, A.: Wernickesche Krankheit.
In: Henke-Lubarsch, Hdb. d. spez. path. Anat. und Histol.
Bd. XIII, 2/B 2220-2234 (s. oben)

PETERSON, H.C. and E.C. ALVORD:
Necrotizing encephalopathy with predilection for the brainstem.
Trans. Amer. neurol. Ass. 89, 104-107 (1964)

POSER, C. et L. v. BOGAERT:
Leuco-et polioencéphalopathies symétriques necrosantes.
Rev. Neurol. 103, 2-11 (1963)

PROCOPIS, P.G., B. TURNER and G. SELBY:
Subacute necrotizing Encephalopathy in an acidotic child.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 30, 349-353 (1967)

REYE, R.D.K.: Subacute necrotizing encephalomyelopathy.
J. Path. Bact. 79, 165-173 (1960)

RICHTER, R.B.: Infantile subacute necrotizing encephalopathy with
predilection of the brainstem.
J. Neuropath. exp. Neurol. 16, 281-308 (1957)

ROBINSON, F., G.B. SOLITAIRE, J.B. LAMARCHE and L.L. LEVY:
Necrotizing encephalopathy of childhood.
Neurology 17, 472-484 (1967)

SEITELBERGER, F.:
The problem of status spongiosus.
In: Klatzo, Seitelberger (Ed.): Brain edema
Wien-New York: Springer 1967

SLUGA, E.: Oberservations on the white matter in human brain edema.
In: Klatzo, Seitelberger: Brain edema (s. oben)

SLUGA, E. und F. SEITELBERGER:
Beitrag zur spongiösen Encephalopathie.
Acta neuropath. Suppl. III, 60-72 (1967)

SOGA, F.: Infantile subacute necrotizing encephalomyelopathy. Acta neuropath. 8, 345-355 (1967)

SPIELMEYER, W.: Histopathologie des Nervensystems. Allg. T. Bd. 1 Berlin 1922 S. 335 ff.

STADLER, H.: Histopathologische Untersuchungen zur Frage der Beziehung zwischen Leber- und Gehirnveränderungen. Z. Neur. 154, 626 (1936)

TANAKA, T.: So-called breast milk intoxikation. Amer. J. Dis. Child. 47, 1286-1298 (1934)

THIEFFRY, St. E., BARGETON-FARKAS, Ch. MARTIN, G. LYON: Encephalite necrosante subaigue de l'enfant. Rev. Neurol. 113, 105-119 (1965)

TOM, M.J. and N.B. REWCASTLE: Infantile subacute necrotizing encephalopathy. Neurology 12, 624-628 (1962)

TUTHILL, C.R.: Der morphologische Wernicke-Komplex im frühen Kindesalter. Arch. Psychiat. Nervenkr. 200, 520-530 (1960)

TUTHILL, C.R. und R. HENN: Wernickesyndrom im Kindesalter ohne Anzeichen einer Mangelernährung. Arch. Psychiat. Nervenkr. 205, 116-124 (1964)

ULE, G.: Über eine der Wernickeschen Pseudoencephalitis entsprechende Encephalopathie bei Kindern. Virch. Arch. Path. Anat. 332, 204-215 (1959)

ULE, G.: Zur Ultrastruktur der Astroglia und des Status spongiosus. Arch. neuropath. Suppl. IV, 98-104 (1968)

VERHAART, W.J.: Symmetrical degeneration of the neostriatum in chinese infants. Arch. Dis. Child. 13, 225-234 (1938)

de VRIES, E., L. v. BOGAERT et G.W. EDGAR: Nouvelles observations d'idiotie familiale avec degenerescence spongieuse des centres nerveux. Rev. Neurol. 98, 271-295 (1958)

WORSLEY, H.E., R.W. BROOKFIELD, J.S. ELWOOD, R.L. NOBLE and W.H. TAYLOR:
Lactic acidosis with necrotizing encephalopathy in two sibs.
Arch.Dis.Child. 40, 492-500 (1965)

YASHON, D. and J.A. JANE:
Subacute necrotizing encephalomyelopathy of infancy and childhood.
J.clin.Path. 20, 28-37 (1967)

Ich danke Herrn Prof. Dr. J. Peiffer sehr für die Überlassung der drei Fälle und des Themas sowie für die großzügige Unterstützung der Arbeit und für seine Hilfe bei der histologischen Beurteilung.

Ferner gilt mein Dank dem Direktor der Universitätskinderklinik Homburg/Saar, Herrn Prof. Dr. J. B. Meyer und dem behandelnden Arzt, Dr. Scheffner für die Überlassung der Krankengeschichte und dem Direktor des Pathologischen Institutes, Herrn Prof. Dr. G. Dhom für die Übersendung des Gehirns des Falles 1 (Cz.).

Ich danke auch dem ehemal. Direktor der Universitätskinderklinik, Herrn Prof. Dr. K. Betke für die Überlassung der Krankengeschichten und Herrn Prof. Dr. A. Bohle für die der Sektionsdiagnose im Falle 2 (L.).

Lebenslauf

Am 22.8.1940 wurde ich, Ulf Kunze, als Sohn des Diplomingenieurs H. Kunze und seiner Ehefrau in Berlin geboren.
Meine Schulzeit bis zum Abitur im Frühjahr 1959 verbrachte ich in Berlin, wo ich im Sommersemester 1959 das Studium der Germanistik und Geschichte begann. Nach dem ersten Semester wechselte ich zur Medizin über, 1960 bestand ich das Vorphysikum, 1962 das Physikum. Nach dem ersten klinischen Semester in Berlin setzte ich mein Studium im Wintersemester 1963/64 an der Universität Zürich fort, wo ich das 2. bis 4. klinische Semester studierte. Für die beiden letzten Semester kehrte ich wieder an die Freie Universität Berlin zurück, wo ich im Sommerhalbjahr 1966 das medizinische Staatsexamen ablegte.